



# Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

2013 - Guía No. 05

Centro Nacional de Investigación en Evidencia  
y Tecnologías en Salud CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de práctica clínica del recién nacido  
con trastorno respiratorio - 2013 Guía No. 05

ISBN: 978-958-8838-01-4

Bogotá, Colombia

Abril de 2013

## **Nota legal**

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL “En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social” y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



**MinSalud**  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

## **MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

*Alejandro Gaviria Uribe*

*Ministro de Salud y Protección Social*

*Fernando Ruiz Gómez*

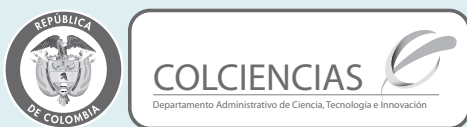
*Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios*

*Norman Julio Muñoz Muñoz*

*Viceministro de Protección Social*

*Gerardo Burgos Bernal*

*Secretario General*



**DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE CIENCIA,  
TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN - COLCIENCIAS**

*Carlos Fonseca Zárate*

*Director General*

*Paula Marcela Arias Pulgarín*

*Subdirectora General*

*Arleys Cuesta Simanca*

*Secretario General*

*Alicia Rios Hurtado*

*Directora de Redes de Conocimiento*

*Carlos Caicedo Escobar*

*Director de Fomento a la Investigación*

*Vianney Motavita García*

*Gestora del Programa de Salud en Ciencia,  
Tecnología e Innovación*



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD**

*Héctor Eduardo Castro Jaramillo*

*Director Ejecutivo*

*Aurelio Mejía Mejía*

*Subdirector de Evaluación  
de Tecnologías en Salud*

*Iván Darío Flórez Gómez*

*Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica*

*Diana Esperanza Rivera Rodríguez*

*Subdirectora de Participación y Deliberación*

*Raquel Sofía Amaya Arias*

*Subdirección de Difusión y Comunicación*



## **Autores y colaboradores**

### ***DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN***

#### ***Juan Gabriel Ruiz Peláez***

*Pontificia Universidad Javeriana  
Hospital Universitario San Ignacio  
Director General de las 6 Guías de Atención  
Integral del Recién Nacido  
Médico Pediatra y Magister en  
Epidemiología Clínica*

#### ***Rocío Romero Pradilla***

*Pontificia Universidad Javeriana  
Coordinadora General  
Médica Pediatra y Fellow de Neonatología*

#### ***Adriana Buitrago López***

*Pontificia Universidad Javeriana  
Coordinadora General  
(hasta septiembre de 2011)  
Enfermera licenciada y candidata a  
Maestría en Epidemiología*

### **Equipo Desarrollador**

#### ***EQUIPO METODOLÓGICO***

#### ***María Eulalia Tamayo Pérez***

*Líder metodológica y temática  
Universidad de Antioquia  
Médica Neonatólogo y Magister en  
Epidemiología Clínica*

#### ***Javier Orlando Contreras Ortiz***

*Experto metodológico  
Universidad de Antioquia  
Médico Pediatra y Magister en  
Epidemiología Clínica*

#### ***Jorge Luís Acosta Reyes***

*Experto metodológico  
Universidad de Antioquia  
Médico General y Magister en  
Epidemiología Clínica*

#### ***Gloria Sanclemente Mesa***

*Experta metodológica  
Universidad de Antioquia  
Médica Dermatóloga y Oncóloga, Magister  
en Epidemiología Clínica y Doctorado en  
Salud Pública*

#### ***María Ximena Rojas Reyes***

*Experta metodológica  
Pontificia Universidad Javeriana  
Enfermera licenciada, Magister en  
Epidemiología Clínica y candidata a  
Doctorado en Salud Pública*

#### ***EQUIPO TEMÁTICO***

#### ***Hernando Baquero Latorre***

*Experto temático  
Universidad del Norte  
Asociación Colombiana de Neonatología  
Médico Neonatólogo*

*Adriana Ballesteros Castro*  
Experta temática  
Asociación Colombiana de Neonatología  
Médica Neonatóloga

*Margarita Rosa Ángel Cardeño*  
Experta temática  
Asociación Colombiana de Neonatología  
Médica Neonatóloga

*Oscar O. Ovalle Orejarena*  
Experto temático  
Asociación Colombiana de Neonatología  
Médico Neonatólogo

#### *EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA*

*Aurelio Mejía Mejía*  
Coordinador  
Universidad de Antioquia  
Economista y Magister en Economía de la  
Salud

*Álvaro Quintero Posada*  
Experto  
Universidad de Antioquia  
Médico General y Magister en Gestión  
Tecnológica

*Sara Catalina Atehortúa Becerra*  
Experta  
Universidad de Antioquia  
Economista y Magister en Gobierno y Asunto  
Públicos

#### *EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN*

*Natalia Sánchez Díaz*  
Pontificia Universidad Javeriana  
Desarrollador  
Médica General, Residente de Psiquiatría y  
Magister en Salud Pública Internacional

*Andrés Duarte Osorio*  
Pontificia Universidad Javeriana  
Desarrollador  
Médico Familiar y candidato a Maestría en  
Epidemiología Clínica

#### *BIOESTADÍSTICA*

*Daniel Camilo Aguirre Acevedo*  
Universidad de Antioquia  
Estadístico informático y Magister en  
Epidemiología

#### *EQUIPO DE SOPORTE ADMINISTRATIVO*

*Carlos Gómez Restrepo*  
Pontificia Universidad Javeriana  
Gerencia General

*Jenny Severiche Báez*  
Pontificia Universidad Javeriana  
Asistente de gerencia

*Marisol Machetá Rico*  
Pontificia Universidad Javeriana  
Asistente de gerencia

*Lina Mabel Vélez Ramírez*  
Universidad de Antioquia  
Asistente de gerencia

#### *EQUIPO DE COORDINACIÓN METODOLÓGICA*

*Juan Gabriel Ruiz Peláez*  
Pontificia Universidad Javeriana  
*Carlos Gómez Restrepo*

Pontificia Universidad Javeriana  
*Juan Carlos Villar Centeno*  
Fundación CardioInfantil

*Ana María De la Hoz Bradford*  
Pontificia Universidad Javeriana

*Rocío Romero Pradilla*  
Pontificia Universidad Javeriana

*EQUIPO DE COORDINACIÓN GENERAL  
ALIANZA CINETS*

*Carlos Gómez Restrepo  
Pontificia Universidad Javeriana  
Rodrigo Pardo Turriago  
Universidad Nacional de Colombia  
Luz Helena Lugo Agudelo  
Universidad de Antioquia*

*REVISORES EXTERNOS*

*Anggie Ramírez Moreira  
Investigadora Asociada  
Fundación IHCAI y Red Cochrane Regional  
de América Central y el Caribe*



## Contenido

Siglas y Abreviaturas.....	12
Presentación general de las Guías de Atención Integral .....	15
Definición y actualización del plan de beneficios: Evaluación de tecnología.....	16
Aseguramiento de la calidad Basado en evidencia: Guías de atención Integral (GAI).....	18
<b>Sección 1. Guía de Práctica Clínica .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Resumen Ejecutivo .....</b>	<b>22</b>
1.1. Introducción .....	22
1.2. Alcance y objetivos .....	23
1.3. Metodología .....	24
1.4. Recomendaciones .....	26
1.5. Referencias Bibliográficas .....	55
<b>2. Introducción .....</b>	<b>57</b>
2.1. Planteamiento del problema .....	57
2.2. Justificación.....	58
2.3. Referencias Bibliográficas .....	58
<b>3. Alcance y objetivos.....</b>	<b>60</b>
3.1. Tipo de Guía y Alcance .....	60
3.2. Propósitos.....	60
3.3. Objetivos.....	61
3.4. Población.....	61
3.5. Usuarios.....	61
3.6. Ámbito asistencial.....	62
<b>4. Metodología .....</b>	<b>63</b>
4.1. Marco conceptual .....	63
4.2. Aspectos generales .....	63
4.3. Aspectos específicos: Generación de las Guías de práctica clínica basadas en evidencia.....	73
4.4. Referencias Bibliográficas .....	91
<b>5. Recomendaciones.....</b>	<b>93</b>
5.1. Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido .....	93

5.2.	Tópico 2. Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio (SALAM).....	168
5.3.	Tópico 3. Neumonía neonatal .....	189
5.4.	Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN) .....	194
5.5.	Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN).....	210
5.6.	Referencias Bibliográficas .....	234
5.7.	Referencias Bibliográficas Complementarias.....	245
<b>Sección 2. Análisis Económico .....</b>		<b>252</b>
	Análisis económico del CPAP nasal y CPAP nasal con surfactante pulmonar como alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia.....	253
	Presentación.....	253
	Autores .....	253
	Resumen .....	254
	Pregunta económica .....	256
	Objetivos .....	259
	Revisión de la evidencia económica .....	260
	Metodología del estudio económico.....	263
	Resultados.....	277
	Discusión .....	282
	Conclusiones .....	284
	<b>Apéndices .....</b>	<b>285</b>
	Apéndice 1. Priorización de preguntas para evaluación económica.....	285
	Apéndice 2. Protocolos de búsqueda .....	290
	Apéndice 3. Artículos identificados en la búsqueda y razones de exclusión.....	293
	Apéndice 4. Características de estudios incluidos para información sobre probabilidades de transición.....	300
	Apéndice 5. Herramienta 26: frecuencia de uso de servicios por opción de manejo clínico .....	301
	Apéndice 6. Costo de ventiladores neonatales e insumos .....	302
	Apéndice 7. Resultados de los análisis de sensibilidad.....	303
	Referencias .....	312

<b>Sección 3. Guía de Implementación .....</b>	<b>314</b>
Recomendaciones para la Implementación de la GAI Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido Prematuro .....	315
Introducción.....	315
Objetivos y alcance.....	316
Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI_RN:	
Fases de implementación recomendadas .....	318
Fase 1: alistamiento .....	318
Fase 2: difusión y diseminación.....	321
Fase 3: formación y capacitación .....	325
Fase 4: monitorización, seguimiento y evaluación (indicadores).....	329
Bibliografía recomendada: .....	332
<b>Anexo 1. Tabla Resumen de Fases y Estrategias de Implementación de la GAI_RN.....</b>	<b>334</b>
<b>Anexo 2. Matriz de capacidades de la organización para la Implementación de la GAI-RN .....</b>	<b>336</b>
<b>Anexo 2a. Guía de entrevista para identificación de capacidades de innovación.....</b>	<b>347</b>
<b>Anexo 2b. Niveles de madurez del BPM .....</b>	<b>353</b>
<b>Tablas terminos de búsqueda de Evidencia y tablas de evidencia. ....</b>	<b>365</b>
<b>Anexo perfiles de evidencia GRADE .....</b>	<b>442</b>

## Siglas y Abreviaturas

ACP: American College of Physicians

ACV: Assist Control Ventilation

AEZQ/AQuMed: German Agency for Quality in Medicine

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

AVACs: Años de vida ajustados con calidad

CINETS: Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud

CMA: Canadian Medical Association

Colciencias: Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*

CRF: Capacidad Residual Funcional

CUM: Código Único de Medicamento

DECB: Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística

ECMO: Oxigenación Con Membrana Extracorpórea

EE: Evaluación Económica

EMBASE: Experta Médica data Base

EPI: Enfisema Pulmonar Intersticial

FDA: Food and Drug Administration

GAI: Guía de Atención Integral

GDG: Grupo Desarrollador de Guía

GPC: Guías de Práctica Clínica

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HPPRN: Hipertensión Pulmonar Persistente

ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement

IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

IO: Índice de Oxigenación

IPS: Instituciones Prestadoras de Servicios

ISS: Instituto de Seguros Sociales

LAM: Líquido Amniótico teñido de Meconio

MAP: Mean Airway Pressure

MBE: Medicina Basada en la Evidencia

NeLH: National Electronic Library for Health

NGC: National Guideline Clearinghouse

NHMRC: National Health and Medical Research Council

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NICHHD: National Institute of Child Health and Human Development

NIPPV o SNIPPV: Presión Positiva Nasal Intermitente  
NIPPV: *Nasal* Intermittent Positive Pressure Ventilation  
NZGG: New Zeland Guidelines Group  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
ON: Óxido Nítrico  
ONi: Óxido Nítrico Inhalado  
PAV: Ventilación Asistida Proporcional  
PEEP: Positive End Expiratory Pressure  
PIP: Presión Inspiratoria Pico  
POS: Plan Obligatorio de Salud  
PPP: Paridad de Poder Adquisitivo  
PSV: Ventilación con Presión Soporte  
PUJ: Pontificia Universidad Javeriana  
PVR: Resistencia Vasculat Pulmonar  
QALYs: Quality Adjusted Life Years  
RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental  
RICE: Relación Incremental de Costo-Efectividad  
*RN: Recién nacido*  
RNB: Renta Nacional Bruta  
RVP: Resistencia Vasculat Pulmonar  
SALAM: Síndrome de Aspiración de Líquido Meconiado  
SDR: Síndrome de Dificultad Respiratoria  
SGSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud  
SIGN: Scottish Intercollegiate Network  
SIMV: Synchronous Intermittent Mandatory Ventilation  
SISMED: Sistema de Información de Precios de Medicamentos  
SISPRO: Sistema Integral de Información de la Protección Social  
SMLDV: Salarios Mínimos Legales Diarios Vigentes  
SNC: Sistema Nervioso Central  
SOAT: Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito  
SP: Surfactante Profiláctico  
TTRN: Taquipnea Transitoria del Recién Nacido  
UA: Universidad de Antioquia  
UCI: Unidad de Cuidado Intensivo  
UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal  
UN: Universidad Nacional de Colombia  
UPC: Unidad de Pago por Capitación

VA/C: Ventilación Asistida Controlada  
VADP: Ventilación Asistida Disparada por el Paciente  
VAF: Ventilación de Alta Frecuencia  
VAFO: Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria  
VM: Ventilación Mecánica  
VMC: Ventilación Mecánica Convencional  
VMNI: Ventilación Mandatoria No Invasiva  
VPPAF: Ventilación por Presión Positiva de Alta Frecuencia  
VPPIN: Ventilación Nasal con Presión Positiva Intermittente  
VVCPRP: Ventilación Volumen Control Regulado por Presión

## Presentación general de las Guías de Atención Integral

El Sistema General de Salud y Seguridad Social (SGSSS) colombiano, que ha sido un gigantesco paso positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable es indispensable asegurar el recaudo y administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, más no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que además el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados a los recursos disponibles.

Aún en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo, se maximicen las fuentes de financiación, se contenga y racionalice el costo administrativo y se minimice el desperdicio administrativo y las pérdidas por corrupción, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de toda la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso a y el uso de intervenciones, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia en el momento de seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto a nivel de cuidados personales de salud (clínicos) como de intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de mas alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica): visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y a la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia entre los años 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, a través de una normatización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de “pautas de manejo” que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, a través de un sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la “pauta”.

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos entonces debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero entonces, ¿Cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer y por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (*evaluación de tecnología*) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (*aseguramiento de calidad – Guías de Práctica Clínica*).

## Definición y actualización del plan de beneficios:

### Evaluación de tecnología.

No todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiables por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir que se incluye, cuando, cómo, bajo que circunstancias y con que indicaciones y limitaciones. También debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir



tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos, dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

*Eficiencia Productiva:* El SGSSS debería incluir en su plan de beneficios solamente intervenciones con probada eficacia y seguridad, sin importar si se trata de los componentes del Plan Obligatorio en Salud (POS) o de intervenciones no incluidas en el POS, que eventualmente son dispensadas en casos especiales y financiadas por el Fondo de Solidaridad y Garantía del sistema general de seguridad en salud (FOSYGA). En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe privilegiar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

*Eficiencia distributiva:* Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, y las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo, son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido) debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de Guías de Atención Integral (GAI), basadas en evidencia sí puede modelar la práctica clínica. Las GAI son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios. Es muy

importante no confundir las GAI con los procesos de evaluación de tecnología. Las GAI no evalúan tecnologías ni deben usarse como sustitutos de evaluaciones tecnológicas y económicas, para por ejemplo, definir inclusiones de diferentes alternativas en los planes de beneficios del SGSSS.

## Aseguramiento de la calidad Basado en evidencia: Guías de atención Integral (GAI).

La propuesta de controlar el gasto en salud restringiendo la actividad clínica mediante la promulgación de “pautas de manejo” rígidas y la coartación de la autonomía clínica no es particular de Colombia. En la segunda mitad del siglo 20, en el período posterior a la segunda guerra mundial, en Europa occidental, Norteamérica (EUA y Canadá) y en alguna medida Japón se experimentó un incremento exponencial del gasto en salud, con la percepción de que los resultados no mejoraban proporcionalmente. La primera reacción en la mayoría de estas naciones fue la contención de costos, a cualquier precio. Rápidamente se cayó en cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afectaba la calidad de los procesos asistenciales y aumentaba el riesgo de desenlaces desfavorables. Eventualmente el supuesto ahorro se perdía al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas.

Dado que la simple restricción del gasto no parecía funcionar y más bien avalaba el aforismo popular de que “lo barato sale caro”, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales, para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en “hacer bien las cosas”, es decir protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos protocolos y procesos estandarizados.

“Hacer bien las cosas” probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducía en mejores desenlaces en salud. La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980 se centró en “hacer las cosas beneficiosas”. Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie a buenos resultados, debe ser utilizado.

Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad mas baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor), pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos

aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada que cosas “son más beneficiosas”.

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra entonces en “hacer bien” (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que “hacen bien” (intervenciones con evidencia científica de que hacen más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como “aseguramiento de calidad basado en evidencia” y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GAI pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y autoregulación profesional del personal sanitario. En la medida que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, sino a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

La presente guía y los otros procesos y productos relacionados que ahora presentamos requirió del trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana , la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia que constituyeron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud) con la participación activa, dedicada y generosa de expertos temáticos designados como representantes de las dos principales y más influyentes asociaciones médicas profesionales relacionadas con el manejo de los recién nacidos en Colombia: la Sociedad Colombiana de Pediatría (SCP) y la Asociación Colombiana de Neonatología (ACN). Este trabajo representa entonces el fruto del mejor esfuerzo de los estamentos académicos (Universidades de la Alianza CINETS) y profesionales (SCP y ACN), con la financiación y apoyo del estado colombiano (Ministerio de Salud y Colciencias) para ofrecer un producto de que permita hacer un aseguramiento de la calidad de la atención en salud de las principales situaciones y patologías por las cuales los recién nacidos colombianos requieren y demandan atención clínica.

Juan Gabriel Ruiz P.

Director General de las 6 GAI de Recién Nacidos  
Pontificia Universidad Javeriana

Carlos Gómez-Restrepo Director Proyecto GAI Pontificia Universidad Javeriana	Rodrigo Pardo Turriago Director Proyecto GAI Universidad Nacional de Colombia	Luz Helena Lugo Directora Proyecto GAI Universidad de Antioquia
--	--	---



# **Sección 1.**

## **Guía de Práctica Clínica**

## 1. Resumen Ejecutivo

### 1.1. Introducción

De los 130 millones de nacimientos que ocurren en el mundo cada año, hay cerca de 4 millones de muertes neonatales (menores de 28 días de vida), de las cuales el 98% ocurren en los países en vía de desarrollo. Las principales causas de muerte neonatal en el mundo son los nacimientos pretérmino (28%), infecciones severas (36%, incluyendo sepsis y neumonía 26%, tétano 7% y diarrea 3%) y complicaciones de la asfixia (23 %), todas relacionadas con los trastornos respiratorios neonatales.

Los trastornos respiratorios neonatales más frecuentes son el Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal (SDR), cuya incidencia y gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose sobre todo en menores de 32 semanas, y con una incidencia del 50% entre la semana 26 y 28. La aspiración de líquido amniótico meconiado ocurre en el 5 a 12 % de los casos en los que hay meconio en el líquido amniótico y está relacionada con la presencia de asfixia perinatal. La neumonía es la infección más común en el neonato y puede ser debida a causas antenatales, perinatales o postnatales. Otros problemas respiratorios menos frecuentes son las deformidades de la pared torácica, de la vía aérea, del diafragma y estructuras mediastinales, así como anomalías cardíacas, metabólicas y neurológicas. A pesar de que con los avances en el cuidado perinatal y neonatal se ha disminuido la mortalidad neonatal por estas causas, la morbilidad a corto y largo plazo, dada principalmente por la presencia de displasia broncopulmonar y las rehospitalizaciones por síndromes broncoestructivos e infecciones respiratorias a repetición hace que las enfermedades respiratorias neonatales tengan un costo económico alto.

La atención de los niños con trastornos respiratorios, dada su complejidad, fragilidad y heterogeneidad no solo consume una gran cantidad de recursos sino que para obtener resultados óptimos se requiere de un adecuado desempeño de los profesionales de la salud acompañado de acceso a los recursos tecnológicos apropiados. Hay múltiples tópicos con marcada variabilidad en las prácticas de atención de los recién nacidos con dificultad respiratoria, acompañado de variabilidad indeseable en los resultados de salud.

La disponibilidad de una guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de los diferentes trastornos respiratorios neonatales implica la posibilidad de reducir la variabilidad inexplicada e indeseable en el manejo, lo que permitiría disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad neonatal.

## 1.2. Alcance y objetivos

### 1.2.1. Tipo de Guía y Alcance:

Se trata de una guía de manejo (diagnóstico y terapéutico) del recién nacido con dificultad respiratoria asociada a síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (enfermedad de membrana hialina), broncoaspiración de meconio, neumonía neonatal, taquipnea transitoria del recién nacido e hipertensión pulmonar persistente. Se trata de una guía prescriptiva y no normativa.

### 1.2.2. Propósitos:

- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido.

### 1.2.3. Objetivos:

Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes trastornos respiratorios:

- Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratorio del Recién Nacido (SDR)
- Tópico 2. Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio (SALAM)
- Tópico 3. Neumonía Neonatal
- Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN)
- Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN)

### 1.2.4. Población:

Las recomendaciones van dirigidas al manejo del recién nacido prematuro y a término con trastornos respiratorios desde su atención en sala de partos y durante la hospitalización en la Unidad Neonatal.

### 1.2.5. Usuarios:

Personal clínico asistencial que toma decisiones sobre los cuidados clínicos del recién nacido con dificultad respiratoria hospitalizado en los niveles II y III de atención. Se hace énfasis en el cuidado en Unidad de Cuidado intensivo neonatal por la complejidad de los trastornos respiratorios y el soporte que requieren.

### 1.2.6. *Ámbito asistencial:*

La Guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido con dificultad respiratoria en instituciones hospitalarias de nivel III y IV con énfasis en el soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales. Algunas recomendaciones se pueden llevar a cabo en las salas de partos de entidades de nivel I y II.

### 1.3. **Metodología**

La presente guía es el resultado de un proceso de investigación integradora realizada para generar recomendaciones basadas en evidencia. En su desarrollo se siguieron los pasos propuestos en el documento “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano”(1), y se hicieron modificaciones y adaptaciones que se explican en el reporte extenso.

En esencia, cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado de la salud de interés de la Guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente (o su familia) tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para responder cada pregunta, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica que incluye búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia. El producto de la revisión se usó para formular recomendaciones específicas por un panel de expertos, siguiendo fundamentalmente la metodología propuesta por el grupo GRADE(2).

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “Puntos de Buena Práctica”. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un Punto de Buena Práctica o era una recomendación que requería del soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación “No se debe vigilar la temperatura o los signos



vitales de un prematuro estable, durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina” resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar que prescribir la vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

El equipo desarrollador de la guía es un grupo multidisciplinario integrado por 4 subgrupos: a) expertos metodológicos, b) expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes -Pediatría y Neonatología-), c) representantes de los usuarios y d) representantes de los pacientes. Cada subgrupo desarrolló tareas específicas de acuerdo con su área de conocimiento o experiencia.

En la etapa de formulación de preguntas, el resultado del trabajo del grupo desarrollador fue debatido en un foro público al que asistieron representantes del ente gestor (Ministerio de Salud Protección Social y Colciencias), de la academia (programas de formación de pregrado y posgrado de medicina y otras ciencias de la salud), de las asociaciones profesionales, y de agremiaciones y grupos de soporte de pacientes

En paralelo se desarrollaron grupos focales integrados por los miembros del equipo desarrollador que actuaban en representación de usuarios (médicos y de otras profesiones de la salud) y pacientes

En la etapa de generación de recomendaciones se cumplieron tres pasos para asegurar la participación apropiada de todos los actores: a) generación de recomendación basada en evidencia, formulada por los expertos metodológicos y de contenidos, b) debate amplio en foro abierto (participaron todas las partes interesadas, aún con conflictos de interés), precedida por una publicación en la página web del Ministerio de Salud y usando los lineamientos metodológicos de las Conferencias de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA; y c) Talleres de validación de las versiones finales de las recomendaciones, adelantados con grupos extensos de usuarios (más de 30 participantes), agremiaciones profesionales y grupos asistenciales de la salud no médicos, padres de pacientes, agremiaciones y grupos de soporte de pacientes y público en general.

Todos los integrantes formales del grupo desarrollador hicieron una declaración explícita de potenciales conflictos de interés, que fue utilizada para decidir el alcance de su participación: plena en todas las recomendaciones, o restringida según el conflicto específico. En conflictos parciales o indirectos, el participante podía opinar pero no contribuir al consenso y en conflictos directos se abstenía de participar en cualquier aspecto de la generación de recomendación.

## 1.4. Recomendaciones

### 1.4.1. Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido

#### 1.4.1.1. Prevención

Las siguientes preguntas, respuestas y recomendaciones son tomadas de la GAI del Prematuro.

##### 1.4.1.1.1. Preguntas 1 a 4 y Respuesta basada en evidencia

###### 1.4.1.1.1.1. Pregunta 1

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de corticosteroides para la maduración pulmonar, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina?

###### 1.4.1.1.1.2. Respuesta basada en evidencia.

La administración antenatal de corticosteroides en embarazos entre el límite de la viabilidad y las 33 semanas de edad gestacional, con amenaza de parto prematuro es efectiva y segura para inducir maduración pulmonar fetal, disminuye la mortalidad perinatal y neonatal y la incidencia del SDR del recién nacido prematuro.

**Calidad de la evidencia (1A, 1D): Alta**

**Calidad de la evidencia (1B): Moderada**

**Calidad de la evidencia (1C): No aplica (Opinión de expertos basado en juicio de valores)**

###### 1.4.1.1.1.3. Pregunta 2

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de betametasona comparado con dexametasona, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina y es más segura desde el punto de vista neurológico?

###### 1.4.1.1.1.4. Respuesta basada en evidencia

La evidencia indica que dexametasona y betametasona son equivalentes en efectividad y seguridad.

Calidad de la evidencia: Moderada

#### 1.4.1.1.1.5. Pregunta 3

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de un ciclo único comparado con ciclos repetidos de corticoesteroides, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina y alteración del neurodesarrollo?

#### 1.4.1.1.1.6. Respuesta basada en evidencia

En caso de que no se pueda detener la amenaza de trabajo de parto prematuro, la administración de un segundo ciclo de corticosteroides antenatales 1 a 2 semanas después del ciclo original disminuye la incidencia de SDR del prematuro sin efectos adversos adicionales a los de un solo ciclo.

**Calidad de la evidencia: Alta**

#### 1.4.1.1.1.7. Pregunta 4

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, desde que semana y hasta que semana de gestación está indicado el uso de esteroides para disminuir el riesgo de enfermedad de membrana hialina?

#### 1.4.1.1.1.8. Respuesta basada en evidencia

La totalidad de los embarazos prematuros entre el límite de la viabilidad y las 33 semanas de edad gestacional, con amenaza de parto prematuro se benefician del uso de corticoides antenatales. Se indican en diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, embarazos múltiples y patología obstétrica.

#### 1.4.1.1.1.9. Recomendaciones Preguntas 1 y 4

**1A.** En caso de amenaza de parto prematuro entre las semanas 26 y 34 de gestación se debe administrar corticoides antenatales a la madre, para promover la maduración pulmonar fetal y disminuir la mortalidad perinatal, la incidencia y severidad del SDR del prematuro y algunas complicaciones y secuelas, incluyendo hemorragia intraventricular.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**1B.** Los beneficios para el prematuro superan los riesgos para madre e hijo, y por tanto se recomienda administrar corticoide antenatal en embarazos múltiples, ruptura prematura de membranas y patología obstétrica materna. En caso de intolerancia materna a la glucosa, puede llegar a necesitarse de terapia hipoglicemiante.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**1C.** La probabilidad de supervivencia y la calidad de vida de los prematuros extremos (por debajo de la semana 26 de gestación) son muy bajas. Se recomienda explicar a la familia el pronóstico en estos partos muy inmaduros y discutir si se administra o no corticoides antenatales.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

**1D.** Los fetos con más de 34 semanas no se benefician de la administración de corticoides antenatales y por tanto se recomienda NO administrarlos en estas gestaciones.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

**1.4.1.1.1.10. Pregunta 2**

**2.** Se prefiere el uso de betametasona al de dexametasona, pero ambos son opciones viables. La betametasona administrada en 2 dosis de 12 mg cada 24 horas y la dexametasona administrada en 4 dosis de 6 mg IM con un intervalo de 12 horas.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Nota:** La razón por la que se prefiere betametasona es doble: en Colombia se ha utilizado tradicionalmente betametasona, y además es el único corticoesteroide en el cual se ha evaluado la efectividad y seguridad en tratamientos repetidos.

**1.4.1.1.1.11. Pregunta 3**

**3.** Si después de la administración de un primer ciclo de corticoide antenatal no se produce el parto prematuro y persiste la amenaza de parto pretérmino, se recomienda administrar un segundo ciclo de betametasona al menos una semana después del primer ciclo y 24 horas antes del parto.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**1.4.1.2. Diagnóstico**

**1.4.1.2.1. Pregunta 5**

**1.4.1.2.1.1. Pregunta**

¿En RN prematuros cuál es la sensibilidad y la especificidad de la radiografía de tórax, gases arteriales y la escala de disnea de Silverman para el diagnóstico de SDR comparada con el diagnóstico clínico?

1.4.1.2.1.2. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia del uso de pruebas diagnósticas para el diagnóstico de SDR.

Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.

1.4.1.2.1.3. Recomendación

**5.A.** Se recomienda hacer el diagnóstico de SDR en el recién nacido basado en los antecedentes perinatales y la evolución clínica.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**5.B.** Se recomienda NO retrasar la iniciación del tratamiento en espera de confirmar el diagnóstico radiográfica y/o gasométricamente.

**Recomendación débil a favor de la intervención (no retrasar iniciación de tratamiento ante sospecha clínica)**

1.4.1.2.2. Pregunta 6

1.4.1.2.2.1. Pregunta 6 a.

¿Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR y otros desenlaces respiratorios como la presencia de displasia broncopulmonar (DBP) y en las fugas, comparado con su no uso en recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?

1.4.1.2.2.2. Pregunta 6 b.

¿Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR y otros desenlaces respiratorios como la presencia de displasia broncopulmonar (DBP) y en las fugas, comparado con su uso como rescate en recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?

1.4.1.2.2.3. Respuesta basada en evidencia

Se encontró evidencia que sugiere que el uso profiláctico de surfactante disminuye de forma significativa el riesgo de neumotórax, mortalidad neonatal y enfisema pulmonar.

Se encontró evidencia de estudios recientes que reflejan la práctica actual respecto al uso de corticoides prenatales y la estabilización del RN al nacer con CPAP nasal, la evidencia muestra que la administración de surfactante profiláctico no presenta una ventaja adicional comparada con el tratamiento selectivo de rescate temprano después de un corto periodo de estabilización temprana con CPAP, en la prevención de la DBP y muerte.

**Calidad de la evidencia: Moderada**

1.4.1.2.2.4. **Recomendación:**

**6.A.** En los recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales y que son estabilizados tempranamente (desde sala de partos) con CPAP, se recomienda NO administrar surfactante pulmonar profiláctico.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención (uso profiláctico de surfactante pulmonar)**

**6.B.** Se recomienda aplicar surfactante pulmonar luego del inicio de los síntomas de dificultad respiratoria como rescate temprano (primeras 2 horas de vida).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

1.4.1.2.3. **Pregunta 7**

1.4.1.2.3.1. **Pregunta**

¿En RNPT la profilaxis con CPAP más surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP solo?

1.4.1.2.3.2. **Respuesta basada en evidencia**

Se encontró evidencia de que el uso de CPAP nasal temprano mostró reducción en el número de RNPT que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante pulmonar. No existieron diferencias entre el uso de CPAP más surfactante comparado con CPAP solo sobre los desenlaces críticos.

**Calidad de la evidencia: Alta**

1.4.1.2.3.3. **Recomendación:**

**7.** El uso profiláctico de CPAP solo, es equivalente en efectividad al de CPAP más surfactante pulmonar en recién nacidos menores de 30 semanas de gestación con alto riesgo de desarrollar SDR. Dado que la adición de surfactante pulmonar no añade efectividad, se recomienda el uso de CPAP solo.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

1.4.1.2.4. **Pregunta 8**

1.4.1.2.4.1. **Pregunta**

¿En RNPT con SDR, el uso de surfactante pulmonar disminuye la severidad del SDR comparado con el uso de CPAP?

1.4.1.2.4.2. **Respuesta basada en la evidencia**

No se encontraron estudios que comparen directamente la aplicación individual de surfactante con el uso de CPAP nasal para el tratamiento del SDR.

Se encontró evidencia que apoya la aplicación temprana de surfactante (ante la aparición de los primeros síntomas de síndrome de dificultad respiratoria) seguido de extubación a CPAP nasal en el tratamiento del RNP, con el fin de disminuir la frecuencia de desenlaces importantes como necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de dosis adicionales de surfactante pulmonar o necesidad de surfactante pulmonar de rescate y la incidencia de neumotórax u otros síndromes de escape de aire.

Calidad de la evidencia: Alta

1.4.1.2.4.3. **Recomendación**

**8.** En el manejo del recién nacido prematuro que presenta signos de síndrome de dificultad respiratoria, se recomienda la estabilización con CPAP nasal, seguida de la administración temprana de surfactante y extubación a CPAP nasal.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.1.2.5. **Pregunta 9**

##### 1.4.1.2.5.1. **Pregunta**

¿En RNPT con SDR, la aplicación de surfactante de rescate temprano disminuye la severidad del SDR comparado con la aplicación del surfactante de rescate tardío?

##### 1.4.1.2.5.2. **Respuesta basada en la evidencia**

Se encontró evidencia que sugiere que el uso temprano de surfactante en recién nacidos con dificultad respiratoria disminuye la severidad del SDR.

**Calidad de la evidencia: Moderada**

##### 1.4.1.2.5.3. **Recomendación:**

**9.** Se recomienda la aplicación temprana de surfactante pulmonar en recién nacidos pretérmino que presenten signos de dificultad respiratoria, independiente del tipo de soporte ventilatorio que estén recibiendo.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.1.2.6. **Pregunta 10**

##### 1.4.1.2.6.1. **Pregunta**

¿En los RNPT con SDR, cuales son las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante?

##### 1.4.1.2.6.2. **Respuesta basada en la evidencia**

No hay evidencia directa que evalúe las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante. Sin embargo, hay evidencia indirecta que permiten definir las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante según los requerimientos de oxígeno. Adicionalmente, la recomendación se apoya en las recomendaciones dadas por las academias Americana y Canadiense de Pediatría, así como por el Consenso Europeo del tratamiento del RNPT con SDR.

**Calidad de evidencia: Alta**



1.4.1.2.6.3. Recomendación:

**10.A.1.** Se recomienda aplicar la primera dosis de surfactante (terapéutico) en el RNPT menor de 1000 gr que haya requerido intubación durante la reanimación en sala de partos durante los primeros 15 minutos de vida, y que no haya recibido corticoides prenatales.

**10.A.2.** Se recomienda la aplicación temprana de la primera dosis de surfactante durante las primeras dos horas de vida en RNPT con SDR y que requieran  $FiO_2 > 0.3$  a  $0.4$ , y que no lo hayan recibido en sala de partos (no requirieron intubación para reanimación o no eran menores de 1000 g).

**10.B.** Se recomienda la aplicación de una segunda dosis de surfactante en RNPT que requieren  $FiO_2 > 30\%$  y Presión media de la vía aérea (MAP)  $> 7$  cm de agua.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Nota:** No se requiere radiografía de tórax ni gases arteriales para definir la aplicación de la primera ni de la segunda dosis de surfactante.

1.4.1.2.7. Preguntas 11 y 12

1.4.1.2.7.1. Pregunta 11

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Poractan comparado con la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Beractan en el SDR del recién nacido pretérmino?

1.4.1.2.7.2. Pregunta 12

¿Cuál es la efectividad de la aplicación de surfactante a dosis de 100 mg/kg comparado con una dosis de 200 mg/kg en recién nacidos pretermino con SDR con indicación de uso de surfactante?

1.4.1.2.7.3. Respuestas basadas en la evidencia (Preguntas 11 y 12)

No existe evidencia que muestre diferencias significativas entre el uso de Poractan vs. el uso de Beractan para prevenir desenlaces críticos como la mortalidad, la displasia broncopulmonar, las fugas, o la hemorragia pulmonar.

**Calidad de la evidencia: Moderada**

1.4.1.2.7.4. Recomendación Preguntas 11 y 12

**11.** En el recién nacido con SDR que requieren tratamiento con surfactante se recomienda la aplicación de uno de los dos surfactantes naturales; Beractan o Poractan.

**12.** Se recomienda administrar una dosis de 100 mg/kg de cualquiera de ellos.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

1.4.1.2.8. Pregunta 13

1.4.1.2.8.1. Pregunta

En el RNPT con SDR que requiere segunda dosis de surfactante, ¿ es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?

1.4.1.2.8.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia del tiempo apropiado para la aplicación de la segunda dosis de surfactante.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

1.4.1.2.8.3. Recomendación:

**13.** En los RNPT que requieren segunda dosis de surfactante se recomienda aplicación 4 a 6 horas después de la primera dosis.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

1.4.1.2.9. Pregunta 14

1.4.1.2.9.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de surfactante natural comparado con la efectividad y seguridad del uso de surfactante sintético en el SDR del recién nacido pretermino?

1.4.1.2.9.2. Respuesta basada en la evidencia

En recién nacido pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria o riesgo de presentarlo, existe evidencia que apoya el uso de surfactante natural en vez del uso de surfactante sintético por su mejor efecto en desenlaces críticos como disminución de la mortalidad y de la incidencia de neumotórax.

**Calidad de la evidencia: Baja**

#### 1.4.1.2.9.3. Recomendación

**14.** En recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria en los cuales está indicado la aplicación de surfactante, se recomienda la administración de surfactante natural en vez del sintético.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.1.2.10. Pregunta 15

##### 1.4.1.2.10.1. Pregunta

¿Cuál es el efecto de la estrategia INSURE (extubación precoz a CPAP) comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pretérmino con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?

##### 1.4.1.2.10.2. Respuesta basada en la evidencia

Se encontró evidencia que soporta el uso de la estrategia INSURE para reducir la incidencia de la DBP. Igualmente, existe evidencia de alta calidad que soporta su uso para reducir la frecuencia de desenlaces moderados como la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de síndromes de escape de aire (neumotórax, neumomediastino etc.).

**Calidad de la evidencia: Alta**

#### 1.4.1.2.10.3. Recomendación

**15.** En el manejo del recién nacido prematuro que respira espontáneamente y presenta síndrome de dificultad respiratoria, se recomienda la estrategia INSURE: Estabilización y manejo inicial con CPAP nasal seguido de aplicación de surfactante de rescate temprano y extubación a CPAP nasal tan pronto lo permita la estabilización del paciente y los requerimientos de oxígeno.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.1.2.11. Pregunta 16

##### 1.4.1.2.11.1. Pregunta

¿Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pretérmino con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?

#### 1.4.1.2.11.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia de buena calidad que permita conocer el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en los desenlaces críticos.

#### 1.4.1.2.11.3. Punto de Buena Práctica Clínica

**16.** No hay suficiente evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra del uso de ventilación no invasiva en los recién nacidos con SDR que hayan recibido surfactante. Sólo puede ser utilizada como parte de protocolos de investigación clínica formal aprobados por un comité de investigación legalmente constituido.

#### 1.4.1.2.12. Pregunta 17

##### 1.4.1.2.12.1. Pregunta

En RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional ¿cuáles con la indicaciones de extubación?

##### 1.4.1.2.12.2. Respuesta basada en la evidencia

Se encontró evidencia proveniente de un único estudio clínico que describe los criterios para la extubación de los recién nacidos. En esencia esta evidencia se consideró junto con la experiencia de los expertos para formular una recomendación basada en consenso.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

##### 1.4.1.2.12.3. Recomendación

**17.** En los RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional, se recomienda que en los casos de indicación de extubación, se deban cumplir todos los siguientes criterios:

- Estabilidad clínica
- Mejoría de la Radiografía de Tórax
- Evidencia de una adecuada respiración espontánea
- Gases arteriales estables con una saturación de oxígeno dentro de un rango apropiado,  $FiO_2 < 0.4$
- Frecuencia ventilatoria mecánica  $\leq 20$ /min
- Presión media de la vía aérea  $\leq 6$  cm H<sub>2</sub>O

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.1.2.13. Preguntas 18 y 19

##### 1.4.1.2.13.1. Pregunta 18

En el RNPT menor de 1000 g y/o 28 semanas de edad gestacional que recibió ventilación mecánica, o en el mayor de 28 semanas y más de 1000 g pero con más de siete días de ventilación, ¿es más efectiva la extubación a CPAP nasal comparado con extubación a ventilación mecánica no invasora (VMNI) o cánula nasal?

##### 1.4.1.2.13.2. Pregunta 19

En RN pretérmino mayor de 1000 g y/o 28 semanas de edad gestacional con SDR que requirió ventilación convencional ¿es más efectiva la extubación a CPAP, comparado con cánula nasal o cámara cefálica?

##### 1.4.1.2.13.3. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 18 y 19)

Se encontró evidencia que muestra que el CPAP nasal y la ventilación no invasiva son las mejores estrategias pos extubación y se deben de emplear en los RNPT con SDR para evitar reintubación, así como la disminución en otros desenlaces críticos e importantes.

**Calidad de la evidencia (recomendación 18): Alta**

**Calidad de la evidencia (recomendación 19): Baja**

##### 1.4.1.2.13.4. Recomendación Preguntas 18 y 19

**18.** Se recomienda que en neonatos pretérmino con un peso menor de 1250 gr se use un soporte con Ventilación mecánica no invasora (VMNI, o NIPPV por su sigla en inglés) en vez de CPAP nasal posterior a la extubación, para disminuir la probabilidad de falla en la extubación.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**19.A.1.** En los casos en que no se cuente con NIPPV se recomienda CPAP nasal en vez de cánula nasal de alto flujo. (NIPPV mejor que nCPAP mejor que CNAF)

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

19.A.2 En RN pretérmino en general se recomienda usar el CPAP nasal postextubación para prevenir la falla respiratoria.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.1.2.14. Pregunta 20

##### 1.4.1.2.14.1. Pregunta

En el RN pretérmino con SDR que requirió soporte ventilatorio invasivo ¿el uso de corticoides sistémicos para apoyar la extubación, es seguro y eficaz comparado con su no uso, en la disminución de la extubación no exitosa y su influencia en la mortalidad, incidencia de DBP y duración de la ventilación mecánica?

##### 1.4.1.2.14.2. Respuesta basada en la evidencia

Se encontró evidencia de calidad heterogénea sobre la efectividad de esteroides para apoyar la extubación. En prematuros ventilados con alto riesgo de edema de la vía aérea, el uso de dexametasona IV disminuyó la necesidad de reintubar y alcanzó una reducción modesta en la incidencia de estridor pos-extubación. Los estudios identificados no evaluaron el impacto de esta práctica en mortalidad, duración de ventilación mecánica o incidencia de displasia broncopulmonar.

**Calidad de la evidencia: Moderada**

##### 1.4.1.2.14.3. Recomendación:

**20.A.** En RNPT que están intubados, y con alto riesgo de edema de vías aéreas (intubación prolongada o reintubación) se recomienda el uso periextubación de dexametasona IV para disminuir la necesidad de reintubación y la incidencia de estridor pos-extubación.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**20.B.** Se recomienda NO administrar rutinariamente corticosteroides en todos los RNPT con ventilación mecánica.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

##### 1.4.1.2.14.4. Punto de buena práctica.

**20.C.** Debido a la insuficiente evidencia sobre efectividad de los corticosteroides post-natales para prevenir desenlaces como mortalidad y displasia broncopulmonar, en caso de considerar su utilización en prematuros específicos con SDR, se debe hacer una valoración explícita y juiciosa sobre si los riesgos (conocidos) justifican los beneficios (generalmente hipotéticos).

#### 1.4.1.2.15. **Pregunta 21**

##### 1.4.1.2.15.1. **Pregunta**

¿Cuál es el efecto en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, la incidencia de fugas, la incidencia de DBP y en la duración de la hospitalización de la ventilación sincronizada comparada con la ventilación convencional no sincronizada en recién nacidos pretérmino con SDR que requirieron soporte respiratorio mecánico?

##### 1.4.1.2.15.2. **Respuesta basada en la evidencia**

La evidencia identificada muestra diferencias a favor de la ventilación sincronizada en la incidencia de fugas y duración de la ventilación. Para los desenlaces de muerte e incidencia de DBP no existen diferencias.

**Calidad de la evidencia: Moderada**

##### 1.4.1.2.15.3. **Recomendación**

**21.** En los RNPT que requieren soporte ventilatorio se recomienda la ventilación sincronizada, para disminuir la incidencia de fugas de aire y la duración de la ventilación.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.1.2.16. **Pregunta 22**

##### 1.4.1.2.16.1. **Pregunta**

¿Cuál es el efecto de la ventilación mecánica en las variables gasométricas de recién nacidos pretérmino con SDR?

##### 1.4.1.2.16.2. **Respuesta basada en la evidencia**

No existen datos derivados de ensayos clínicos que apoyen de manera directa unos objetivos gasométricos en la ventilación mecánica en el recién nacido prematuro, así como en el recién nacido a término o próximo al término. Hay protocolos generados por consensos de expertos, apoyados en estudios fisiológicos y raciocinio fisiopatológico.

**Calidad de la evidencia: Baja**

1.4.1.2.16.3. **Recomendación:**

**22.** Se recomienda que los objetivos gasométricos durante la ventilación mecánica para el recién nacido con SDR sean:

- Normoxemia entre 50–60 mm Hg para el recién nacido prematuro y entre 50–70 mmHg para el nacido a término o próximo al término
- Normocapnia en sangre arterial entre 35–50 mm Hg
- Con pH > 7,20 para el recién nacido prematuro y entre 7,25–7,45.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

1.4.1.2.17. **Pregunta 23**

1.4.1.2.17.1. **Pregunta**

¿En los recién nacidos pretérmino con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeína-Aminofilina) como tratamiento coadyuvante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?

1.4.1.2.17.2. **Respuesta basada en la evidencia**

Hay evidencia proveniente de análisis secundarios de un experimento de administración profiláctica de cafeína, que en los RN prematuros con ventilación mecánica por SDR, los sujetos asignados a cafeína fueron extubados más exitosamente, con menor frecuencia de reintubación y una aparente reducción en la incidencia de oxígeno-dependencia.

**Calidad de la evidencia: Baja**

1.4.1.2.17.3. **Recomendación**

**23.** Se recomienda el uso de cafeína en los recién nacidos pretérmino intubados, de muy bajo peso o con riesgo de desarrollo DBP, en quienes se planifique la extubación endotraqueal, para disminuir la falla en la reintubación y la incidencia de displasia broncopulmonar.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**



## 1.4.2. Tópico 2. Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio (SALAM)

### 1.4.2.1. Prevención

#### 1.4.2.1.1. Preguntas 24 y 25

##### 1.4.2.1.1.1. Pregunta 24.

En presencia de líquido teñido de meconio, ¿la aspiración rutinaria de la cavidad oral antes de la salida de los hombros disminuye la incidencia de Síndrome de Aspiración de Líquido Meconiado (SALAM), comparado con la no aspiración?

##### 1.4.2.1.1.2. Respuesta basada en la evidencia

Un experimento multicéntrico de buena calidad y con tamaño de muestra grande no encontró diferencias en SALAM o en mortalidad en niños a término con líquido teñido de meconio entre aquellos asignados a aspiración oro y nasofaríngea intraparto y los que no la recibieron.

**Calidad de la evidencia: Alta**

##### 1.4.2.1.1.3. Recomendación

**24.** En recién nacidos con líquido teñido de meconio, se recomienda NO realizar aspiración rutinaria de orofaríngea o nasofaríngea durante el parto antes de la salida de los hombros para la prevención de SALAM o muerte.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

##### 1.4.2.1.1.4. Pregunta 25.

En los recién nacidos con líquido amniótico meconiado y no vigorosos en el postparto inmediato, ¿la aspiración a través de intubación endotraqueal, disminuye la incidencia de SALAM, comparado solo con aspiración de la cavidad oral?

##### 1.4.2.1.1.5. Respuesta basada en evidencia

Se encontró evidencia que sugiere que la práctica actual de intubación endotraqueal y aspiración de meconio en niños vigorosos debe ser abandonada. En el caso de niños no vigorosos (con evidencia de

depresión post-neonatal inmediata, no se han realizado experimentos aleatorios controlados aparentemente porque se considera no ético asignar aleatoriamente niños deprimidos y con líquido amniótico meconiado a no ser intubados. A pesar de no haber evidencia empírica, el consenso de la comunidad científica parece ser que la aspiración a través de intubación endotraqueal debe ser reservada para neonatos deprimida o no vigorosa o en aquellos que presenten signos de dificultad respiratoria en la evaluación inicial.

**Calidad de la evidencia (recomendación 25A): Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

**Calidad de la evidencia (recomendación 25B): Moderada**

#### 1.4.2.1.1.6. **Recomendación**

**25.A.** En niños no vigorosos con líquido amniótico meconiado, se recomienda la aspiración a través de intubación endotraqueal.

**Fuerza de la recomendación débil a favor de la intervención**

**25.B.** En niños vigorosos con líquido amniótico meconiado, se recomienda NO hacer rutinariamente aspiración a través de intubación endotraqueal, ya que la evidencia muestra que no cambia el riesgo de SALAM o muerte.

**Fuerza de la recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.2.2. **Tratamiento**

##### 1.4.2.2.1. **Pregunta 26**

###### 1.4.2.2.1.1. **Pregunta**

En el RN con SALAM, ¿cuáles son las indicaciones para iniciar un soporte ventilatorio?

###### 1.4.2.2.1.2. **Respuesta basada en la evidencia**

Se encontró evidencia que ayuda a determinar cuáles deben ser las indicaciones para iniciar soporte ventilatorio, estas indicaciones fueron discutidas con el GDG quienes consideraron que eran adecuados para su aplicación en Colombia.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 1.4.2.2.1.3. Recomendación:

**26.** Se recomienda en los recién nacidos con SALAM iniciar ventilación mecánica cuando:

- PaO<sub>2</sub> <50 mmHg o saturación de oxígeno <92% con una FiO<sub>2</sub>>0,7
- PCO<sub>2</sub> >60 mmHg
- Apnea clínicamente significativa o deterioro clínico determinado por el neonatólogo

#### 1.4.2.2.2. Preguntas 27 y 28

##### 1.4.2.2.2.1. Pregunta 27

¿Cuál es la efectividad y seguridad del CPAP comparado con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SALAM que requieren soporte ventilatorio?

##### 1.4.2.2.2.2. Respuesta basada en evidencia

No se encontró evidencia publicada que compare la efectividad y seguridad del CPAP y la ventilación mecánica convencional

##### 1.4.2.2.2.3. Pregunta 28

¿Cuáles son la efectividad y seguridad de la ventilación de alta frecuencia comparadas con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SDR por SALAM que requieren soporte ventilatorio?}

##### 1.4.2.2.2.4. Respuesta basada en evidencia

No hay estudios comparativos experimentales que contrasten ventilación de alta frecuencia y convencional en el manejo del niño con SALAM. La búsqueda identificó revisiones narrativas que mencionan series de casos tratadas. El manejo descrito en dichas series cambia de acuerdo con el estado fisiológico del paciente con SALAM. En general inician con ventilación convencional (SIMV) y buscan adecuada oxigenación con las presiones inspiratorias y medias más bajas posibles para disminuir el riesgo de barotrauma. Cuando esta modalidad fracasa y es necesario aumentar los parámetros ventilatorios, suelen pasar a ventilación de alta frecuencia. En tres series de casos cerca del 30% de los niños con SALM son manejados con alta frecuencia.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

1.4.2.2.5. **Recomendación Preguntas 27 y 28**

**27.** En niños con SALAM que requieran soporte ventilatorio, se recomienda NO iniciar el manejo con CPAP sino con ventilación mecánica convencional.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención (Ventilación mecánica convencional)**

**28.** En los RN con SALAM que requieren soporte ventilatori se recomienda iniciar con ventilación mecánica convencional sincronizada y utilizar la ventilación de alta frecuencia como terapia de rescate.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

1.4.2.2.3. **Preguntas 29, 30, 31 y 32**

1.4.2.2.3.1. **Pregunta 29**

¿Cuáles son las indicaciones de aplicación de surfactante en recién nacidos con Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico teñido de Meconio (SALAM)?

1.4.2.2.3.2. **Pregunta 30**

¿Cuál es el efecto de la aplicación de una sola dosis de surfactante comparado con la administración de una segunda dosis de este, en los recién nacidos con SALAM?

1.4.2.2.3.3. **Pregunta 31**

En recién nacidos con SALAM que requieren segunda dosis de surfactante, ¿es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera?

1.4.2.2.3.4. **Pregunta 32**

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aplicación de surfactante en bolo comparadas con el lavado en los recién nacidos con SALAM?

1.4.2.2.3.5. **Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 29 a 32)**

Hay una revisión sistemática de experimentos que compara administración de surfactante vs. Placebo y que muestra que la administración de promedio de 4 dosis de surfactante disminuye la necesidad de rescate con ECMO, pero no afecta otros desenlaces críticos. No se evalúa la indicación precisa del uso del surfactante.

Otra revisión sistemática encontró que el lavado broncoalveolar con surfactante diluido se asoció con disminución de mortalidad y necesidad de ECMO.

Ninguna de las evaluaciones controló el efecto de otras modalidades terapéuticas como óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia.

**Calidad de la evidencia (recomendación 29A): Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

**Calidad de la evidencia (recomendación 29B y 32): Baja**

**Calidad de la evidencia (recomendación 30 y 31): Moderado**

1.4.2.2.3.6. Recomendación pregunta 29:

**29.A.** En los RN con SALAM se recomienda NO administrar rutinariamente surfactante exógeno.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

**29.B.** Se recomienda reservar la aplicación de surfactante exógeno para los casos de SALAM con compromiso pulmonar homogéneo y con falla respiratoria refractaria al tratamiento convencional

**Recomendación débil a favor de la intervención**

1.4.2.2.3.7. Recomendación preguntas 30 y 31

**30.** En los RN con SALAM en quienes se decide administrar surfactante exógeno se recomienda la aplicación de máximo cuatro dosis con un intervalo de aplicación de seis horas.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

1.4.2.2.3.8. Recomendación Pregunta 32

**32.** En los RN con SALAM se recomienda NO hacer lavados broncoalveolares con surfactante exógeno. Aunque los resultados de experimentos controlados preliminares son prometedores, falta evidencia y su uso debe restringirse a investigación clínica.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

1.4.2.2.4. Pregunta 33

1.4.2.2.4.1. Pregunta

¿Cuáles son las indicaciones de uso de antibióticos en recién nacidos con SDR por SALAM?

#### 1.4.2.2.4.2. Respuesta basada en la evidencia

La evidencia indica que el uso rutinario (profiláctico) de antibióticos no está justificado y solo se debe considerar el uso de antibióticos en los casos en los cuales se sospecha una infección intraamniótica.

**Calidad de la evidencia: Moderada**

#### 1.4.2.2.4.3. Recomendación:

**33.** En los RN con SALAM se recomienda el uso de antibióticos solo en los casos donde se identifiquen factores de riesgo de infección: corioamnionitis materna, fiebre materna, taquicardia fetal, RPMO > 24 horas o con falla respiratoria que requiera ventilación.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

### 1.4.3. Tópico 3. Neumonía neonatal

#### 1.4.3.1. Tratamiento

##### 1.4.3.1.1. Pregunta 34

##### 1.4.3.1.1.1. Pregunta

En recién nacidos con neumonía que presentan falla respiratoria, ¿aplicar surfactante comparado con su no aplicación disminuye la gravedad de su enfermedad y sus complicaciones?

##### 1.4.3.1.1.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia a favor o en contra el uso de surfactante en recién nacidos con neumonía bacteriana. Hay una recomendación de expertos (Sociedad Canadiense de Pediatría), basada en el análisis de subgrupos de un experimento y en informes de series de casos tratadas que recomienda el uso de surfactante en neumonía con índices de oxigenación >15.

**Calidad de la evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

1.4.3.1.1.3. **Recomendación:**

**34.** En los RN con neumonía que presenten falla respiratoria se recomienda el uso de surfactante solo en los casos donde haya evidencia clínica y radiológica de consumo de surfactante, no como manejo de rutina del RN con neumonía.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

1.4.3.1.2. **Pregunta 35**

1.4.3.1.2.1. **Pregunta**

¿Cuáles son las indicaciones de soporte ventilatorio en recién nacidos con SDR por neumonía neonatal?

1.4.3.1.2.2. **Respuesta basada en la evidencia**

No se encontró evidencia específica que permitiera definir el inicio de la ventilación mecánica en el recién nacido con neumonía. En reunión de expertos y del GDG se definió por consenso que los criterios para definir intubación y ventilación mecánica son los mismos que definen una falla respiratoria.

**Calidad de la Evidencia Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

1.4.3.1.2.3. **Recomendación:**

**35.** Se recomienda Iniciar ventilación mecánica en los recién nacidos con neumonía neonatal cuando cumplan criterios de falla respiratoria.

**Criterios Clínicos:**

- Retracciones (intercostales, supraclaviculares y supraesternales)
- Quejido
- Frecuencia respiratoria > 60 por minuto
- Cianosis central
- Apnea intratable (siempre requiere soporte ventilatorio)
- Disminución de la actividad y movimiento

## Criterios de laboratorio

- $PCO_2 > 60$  mm Hg
- $PO_2 < 50$  mm Hg o saturación de  $O_2$  menor de 80% con una  $fiO_2$  de 1.0
- $pH < 7.2$

## Recomendación fuerte a favor de la intervención

### 1.4.4. Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN)

#### 1.4.4.1. Prevención

##### 1.4.4.1.1. Preguntas 36 y 37

###### 1.4.4.1.1.1. Pregunta 36

¿Cuál es el efecto de la práctica de cesárea electiva antes de la semana 38 de gestación comparado con la cesárea electiva después de la semana 38 de edad gestacional en la incidencia de Taquipnea Transitoria del Recién Nacido (TTRN) en recién nacidos con SDR?

###### 1.4.4.1.1.2. Pregunta 37

¿Cuál es el efecto en la incidencia de TTRN de la aplicación de corticoides (betametasona, dexametasona, hidrocortisona) comparado con su no aplicación previo a cesárea electiva en mujeres con < de 38 semanas de gestación?

###### 1.4.4.1.1.3. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 36 y 37)

La administración antenatal de esteroides en cesárea programada a partir de la semana 37 se asocia con disminución de admisión del RN por dificultad respiratoria, pero no hay evidencia de que afecte mortalidad o incidencia de TTRN. Evidencia observacional apoya que la realización de cesárea con o sin trabajo de parto antes de la semana 38 incrementa el riesgo de TTRN.

Se encontró un estudio controlado que comparó corticoides antenatales contra no uso en cesárea electiva a partir de la semana 37 para la prevención de la TTRN y encontró una reducción en la admisión a URN por dificultad respiratoria. No reporta cambios en la incidencia de desenlaces críticos



(mortalidad, incidencia de TTRN). Hay un meta-análisis de estudios de la administración en embarazos prematuros cercanos al término (más de 34 semanas) que muestran que su uso es innecesario ya que la incidencia de dificultad respiratoria (SDR, TTRN) es similar en quienes recibe y quienes no reciben esteroide antenatal, y en el aparte sobre uso de corticoides antenatales para la prevención del SDR del RN se recomienda NO utilizarlos.

**Calidad de la evidencia (recomendación 36): Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

**Calidad de la evidencia (recomendación 37A y 37B): Baja**

#### 1.4.4.1.1.4. Recomendación Preguntas 36 y 37

**36.** Se recomienda NO realizar cesárea electiva antes de la semana 38 de gestación.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**37.A.** Se sugiere NO usar esteroides antenatales en mujeres gestantes a término previo a la cesárea electiva para prevenir la taquipnea transitoria del recién nacido.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

**37.B.** Se recomienda NO usar esteroides antenatales en mujeres gestantes con cesárea electiva programada para ser realizada antes de cumplir las 38 semanas de edad gestacional, para prevenir la TTRN. La práctica más adecuada es aplazar la realización de la cesárea electiva hasta que se cumpla el término de la gestación.

**Recomendación Fuerte en contra de la intervención**

**Nota:** El principal factor de riesgo en el caso de cesárea electiva es la interrupción prematura del embarazo (prematuridad “programada”). El nacimiento electivo antes del término genera riesgos para el recién nacido prematuro adicionales a la TTRN y la falsa sensación de seguridad brindada por la administración antenatal de corticosteroides puede alentar esta práctica inapropiada.

#### 1.4.4.2. Tratamiento

##### 1.4.4.2.1. **Pregunta 38**

###### 1.4.4.2.1.1. **Pregunta**

En el paciente a término o cercano al término con TTRN, ¿en qué situaciones se debe considerar la ventilación mecánica?

###### 1.4.4.2.1.2. **Respuesta basada en la evidencia**

No se encontró evidencia específica para esta pregunta, sobre cuándo considerar la ventilación mecánica para tratar la taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN). En reunión de expertos y del GDG se definió por consenso que los criterios para definir intubación y ventilación mecánica son los mismos que definen una falla respiratoria.

**Calidad de la Evidencia Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

###### 1.4.4.2.1.3. **Recomendación:**

**38.** Se recomienda iniciar ventilación mecánica en los recién nacidos a término o cercanos al término con TTRN cuando cumplan con los siguientes criterios de falla respiratoria.

###### **Criterios Clínicos:**

- Retracciones (intercostales, supraclaviculares y supraesternales)
- Quejido
- Frecuencia respiratoria > 60 por minuto
- Cianosis central
- Apnea intratable (siempre requiere soporte ventilatorio)
- Disminución de la actividad y movimiento

###### **Criterios de laboratorio**

- $PCO_2 > 60$  mm Hg
- $PO_2 < 50$  mm Hg o saturación de  $O_2$  menor de 80% con una  $fiO_2$  de 1.0
- $pH < 7.2$

###### **Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.4.2.2. **Pregunta 39**

##### 1.4.4.2.2.1. **Pregunta**

¿Cuáles son las indicaciones de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en el recién nacido con SALAM?

##### 1.4.4.2.2.2. **Respuesta basada en la evidencia**

Se encontró evidencia que apoya el uso de ECMO en situaciones en las que existe insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia cardiorrespiratoria con falta de respuesta a los tratamientos convencionales, como única opción terapéutica.

**Calidad de la evidencia: Moderada**

##### 1.4.4.2.2.3. **Recomendación:**

**39.** Se recomienda el uso de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en el recién nacido con síndrome de aspiración de líquido amniótico meconiado (SALAM) y falla respiratoria hipoxémica, sin mejoría con el tratamiento convencional con ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), óxido nítrico inhalado (ONi) y soporte inotrópico, que tenga un Índice de oxigenación (IO) > 40.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.5. **Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN)**

##### 1.4.5.1. **Diagnóstico**

##### 1.4.5.1.1. **Pregunta 40**

##### 1.4.5.1.1.1. **Pregunta**

¿Cuáles son las características operativas (sensibilidad, especificidad y el LR) del de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con HTPPN?

#### 1.4.5.1.1.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia que evalúe el desempeño diagnóstico de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HTPPN). La recomendación se basa en revisiones narrativas, raciocinio fisiopatológico, experiencia clínica y consenso de expertos.

**Calidad de la Evidencia Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 1.4.5.1.1.3. Recomendación:

**40.** Se recomienda hacer el diagnóstico de falla respiratoria hipoxémica asociada a HTPPN teniendo en cuenta:

- Antecedentes de factores desencadenantes de HTPPN (asfixia, líquido teñido de meconio, etc)
- Evaluación clínica de la saturación de oxígeno pre y posductal
- Cuadro clínico de hipoxemia refractaria al tratamiento convencional
- Labilidad de la saturación de oxígeno con los estímulos y manipulación
- Se recomienda hacer ecocardiografía para descartar malformación estructural y evaluar signos de HTPPN.

#### Recomendación débil a favor de la intervención

#### 1.4.5.1.2. Preguntas 41 y 42

##### 1.4.5.1.2.1. Pregunta 41

¿Cuáles son las indicaciones del uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HTPPN)?

##### Pregunta 42

¿Cuál es la dosis efectiva y segura del óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HTPPN)?

#### 1.4.5.1.2.2. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 41 y 42)

La administración de ONi a dosis entre 20 y 40 ppm en recién nacidos a término o cercanos al término con falla hipoxémica por HTPPN, sin cardiopatía estructural y sin hernia diafragmática reduce

significativamente la necesidad de ECMO, mejora agudamente los índices de oxigenación y por estos efectos podría asociarse con una disminución en la mortalidad.

**Calidad de la evidencia: Alta**

1.4.5.1.2.3.      **Recomendación Preguntas 41 y 42**

**41.** Se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido,  $\geq$  de 34 semanas y  $<$  14 días de edad, con una PaO<sub>2</sub>  $<$  100 mm Hg con oxígeno a una FIO<sub>2</sub> de 1,0 y/o índice de oxigenación  $>$  25, en dos medidas con al menos 15 minutos de diferencia.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**42.** Se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente, a dosis de 20 ppm. La respuesta esperada es de mejoría en la PaO<sub>2</sub> o en el índice de oxigenación (IO), si no hay respuesta el ONi debe ser descontinuado.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

1.4.5.1.3.      **Pregunta 43**

1.4.5.1.3.1.      **Pregunta**

¿En los RN con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado, es más efectivo el uso de ventilación de alta frecuencia comparado con la ventilación convencional?

1.4.5.1.3.2.      **Respuesta basada en la evidencia**

No se encontró evidencia comparativa específica para la pregunta, sin embargo los resultados de los estudios que evalúan preguntas relacionadas sugieren que los desenlaces son mejores cuando se combina el uso de óxido nítrico y la ventilación de alta frecuencia.

**Calidad de la evidencia: Baja**

1.4.5.1.3.3.      **Recomendación**

**43.** En los recién nacidos con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado se recomienda la ventilación de alta frecuencia como modo de soporte ventilatorio.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

#### 1.4.5.1.4. Pregunta 44

##### 1.4.5.1.4.1. Pregunta

En los recién nacidos con HTPPN ¿es más efectivo la aplicación de relajantes musculares comparado con su no aplicación?

##### 1.4.5.1.4.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia que evaluara el uso de relajantes musculares en el manejo de HTPPN.

**Calidad de la evidencia: Muy baja**

##### 1.4.5.1.4.3. Recomendación

**44.** En los recién nacidos con HTPPN se recomienda NO administrar de forma rutinaria relajantes musculares.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

#### 1.4.5.1.5. Pregunta 45

##### 1.4.5.1.5.1. Pregunta

En los recién nacidos con HTPPN ¿es más efectivo la estrategia de ventilación agresiva con hiperventilación comparado con su no uso?

##### 1.4.5.1.5.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia de buena calidad sobre el uso de ventilación agresiva en recién nacidos con HTPPN.

**Calidad de la evidencia: Muy baja**

##### 1.4.5.1.5.3. Recomendación:

**45.** Se recomienda NO utilizar ventilación agresiva con hiperventilación en recién nacidos a término o cercano al término con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente.

**Recomendación fuerte en contra la intervención**

#### 1.4.5.1.6. Preguntas 46 y 47

##### 1.4.5.1.6.1. Pregunta 46

¿Cuáles son las indicaciones de sildenafil en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HTPPN)?

##### 1.4.5.1.6.2. Pregunta 47

¿Cuál es la dosis efectiva y segura del sildenafil en el recién nacido con HTPPN?

#### 1.4.5.1.7. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 46 y 47)

El sildenafil tiene un potencial significativo en el tratamiento de la HTPPN, especialmente en ámbitos de recursos limitados. Sin embargo no se encontró evidencia sobre la seguridad del medicamento.

**Calidad de la evidencia (recomendación 46): Moderada**

**Calidad de la evidencia (recomendación 47): Baja**

##### 1.4.5.1.7.1. Recomendación Preguntas 46 y 47

**46.** En el RN con HTPPN demostrada en quien esté indicado en uso de ONi, se recomienda el uso de sildenafil solamente si el óxido nítrico no está disponible (Nota: el sildenafil NO es un alternativa al uso del ONi, es una opción cuando no hay disponibilidad de ONi).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**47.** La dosis recomendada es 1 mg-2 mg/kg/dosis por 6-8 dosis.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

## 1.5. Referencias Bibliográficas

- (1) Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Ministerio de la Protección Social de Colombia 2009 November 23;Available from: URL: [www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf](http://www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf)

- (2) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 April;64(4):383-94.
- (3) The ADAPTE Collaboration. Resource toolkit for guideline adaptation . 1 ed. 2007.
- (4) New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. www.nzgg.org.nz 2007; Available from: URL: [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz)
- (5) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines 11- making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. J Clin Epidemiol 2012 April 27.
- (6) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 2012 May 18.



## 2. Introducción

### 2.1. Planteamiento del problema

De los 130 millones de nacimientos que ocurren en el mundo cada año, hay cerca de 4 millones de muertes neonatales (menores de 28 días de vida), de las cuales el 98% ocurren en los países en vía de desarrollo. La mortalidad neonatal explica el 60% de las muertes en menores de 1 año y el 36% en menores de 5 años en América Latina y el Caribe (PAHO<sup>1</sup>). (1). Ante tan alarmante situación en la “Cumbre del Milenio” de las Naciones Unidas realizada en el año 2000 se trazó como meta para el año 2015, disminuir en dos terceras partes la mortalidad de los menores de 5 años, lo que implica una reducción de la mortalidad neonatal en un 50% (1). Las principales causas de muerte neonatal en el mundo son los nacimientos pretérmino (28%), infecciones severas (36%, incluyendo sepsis/neumonía 26%, tétano 7% y diarrea 3%) y complicaciones de la asfixia (23 %) (1), todas relacionadas con los trastornos respiratorios neonatales.

Según datos de la OMS<sup>2</sup>, en Colombia la mortalidad neonatal es de 14 por cada 1000 nacidos vivos y la perinatal (mortinatos y mortalidad neonatal temprana, primeros 7 días de vida) es 23 por cada 1000 nacidos vivos.

La mortalidad neonatal ha disminuido en las últimas cuatro décadas (2-4), con un incremento en la supervivencia de productos de edades gestacionales y peso al nacer menores, lo que hace pensar que estos cambios son atribuidos a la mejoría en las estrategias para el cuidado del alto riesgo perinatal, a avances en las técnicas de ultrasonido y en la evaluación del bienestar fetal, al uso más agresivo de esteroides prenatales en madres con amenaza de parto pretérmino, al retraso en el parto por el uso de tocolíticos, a un uso más liberal de la cesárea para la terminación del embarazo en los recién nacidos pretérmino y a las mejoras en el cuidado intensivo neonatal, como la introducción del surfactante para los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), los diferentes modos ventilatorios, la ventilación de alta frecuencia, las tecnologías de soporte nutricional como la nutrición parenteral, los suplementos nutricionales y las fórmulas infantiles y el empleo de medicamentos como la indometacina y el óxido nítrico (2;3;5).

En el Plan Nacional de salud pública (PNSP) para el periodo 2007-2010, dentro de sus prioridades esta Mejorar la salud infantil, teniendo entre las metas nacionales reducir a 15 por 1.000 nacidos vivos la tasa de mortalidad en menores de 1 año (línea de base: 16,3 por 1.000 nacidos vivos, según el DANE 2004) y en menores de 5 años a 24 por mil (línea base: 30,2. DANE 2004). Es prioritario el desarrollo de

---

<sup>1</sup> [www.paho.org/spanish/ad/fch/ca/consejo.ing.pdf](http://www.paho.org/spanish/ad/fch/ca/consejo.ing.pdf)

<sup>2</sup> [www.who.int/making\\_pregnancy\\_safer/publications/neonatal.pdf](http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf)

estrategias para mejorar la atención de los niños durante el primer mes de vida, así como una Guía de Atención Integral (GAI) para el diagnóstico y tratamiento de los recién nacidos con trastornos respiratorios. Esta guía debe proporcionar recomendaciones para la buena práctica que estén basadas en la mejor evidencia clínica disponible y en la racionalización de costos, para mejorar la calidad de atención en salud y apoyen las decisiones clínicas en el tratamiento de los recién nacidos con estas enfermedades, actualizar el plan obligatorio de salud y promover el desarrollo del país. Con el desarrollo del presente proyecto, en el cual se incluye, la Guía de Práctica Clínica para profesionales de la salud, la guía para pacientes, las evaluaciones económicas de las tecnologías en salud seleccionadas, los indicadores de seguimiento y las recomendaciones para disseminación, difusión y adopción de las Guías de Atención Integral, se espera contribuir a una mejor atención del recién nacido con problemas respiratorios.

## **2.2. Justificación**

Los trastornos respiratorios neonatales más frecuentes son el Síndrome de dificultad respiratoria neonatal, cuya incidencia y gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose sobre todo en menores de 32 semanas, siendo del 50% entre las 26 y 28 semanas neonatales; la aspiración de líquido amniótico meconiado presente en el 5 a 12 % de los casos en que hay presencia de meconio en el líquido, estando relacionado esto con la presencia de asfixia; la neumonía neonatal, es la infección más común en el neonato y puede ser debido a causas antenatales, perinatales o postnatales; otros problemas respiratorios menos frecuentes son las deformidades de la pared torácica, de la vía aérea, del diafragma y estructuras mediastinales, así como anomalías cardíacas, metabólicas y neurológicas. A pesar de que con los avances en el cuidado perinatal y neonatal se ha disminuido la mortalidad neonatal por estas causas, la morbilidad a corto y largo plazo, dada principalmente por la presencia de displasia broncopulmonar y las rehospitalizaciones por síndromes broncoestructivos e infecciones respiratorias a repetición hace que las enfermedades respiratorias neonatales tengan un costo económico alto.

La disponibilidad de una guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de los diferentes trastornos respiratorios neonatales implica la posibilidad de impactar mediante la reducción en la variabilidad en el manejo y el acercamiento de los manejos a los estándares de óptima calidad, lo que permitiría disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad.

## **2.3. Referencias Bibliográficas**

- (1) Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet 2005 March 5;365(9462):891-900.

- (2) Cooke RW. Preterm mortality and morbidity over 25 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 July;91(4):F293-F294.
- (3) de Kleine MJK, den Ouden AL, Kollee LAA, Ilsen A, van Wassenaer AG, Brand R et al. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2007 January 1;21(1):15-25.
- (4) Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003 April 9;110(s20):8-16.
- (5) Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A et al. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2007;20(6):465-71.

### 3. Alcance y objetivos

#### 3.1. Tipo de Guía y Alcance:

Se trata de una guía de manejo (diagnóstico y terapéutico) del recién nacido con dificultad respiratoria asociada a síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (enfermedad de membrana hialina), broncoaspiración de meconio, neumonía neonatal, taquipnea transitoria del recién nacido e hipertensión pulmonar persistente. Las recomendaciones cubren aspectos involucrados en la atención clínica (prestación de servicios individuales de salud) de recién nacidos a término y prematuros con dificultad respiratoria que demandan atención clínica en unidades de reci(escoger según sea apropiado: sala de partos, servicio de hospitalización conjunta post-parto de recién nacidos en instituciones de nivel II y III de complejidad de atención. No cubre aspectos de promoción de salud, prevención primaria o rehabilitación ni atención de la madre gestante ni el proceso de atención del parto, excepto en algunas recomendaciones específicas en las que se menciona que su alcance incluye actividades anteparto (corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal). Se consideran aspectos del manejo inicial, el proceso diagnóstico, tratamiento, evaluación de resultados del tratamiento y terminación de las intervenciones terapéuticas.

La intención de los desarrolladores es que las afirmaciones y conceptos enunciados en las guías sean considerados no solamente como recomendaciones para el manejo adecuado de casos sino como estándares de calidad de procesos de atención específica, que puedan ser utilizados para evaluar la calidad de procesos de atención de recién nacidos con dificultad respiratoria y generar indicadores de calidad de procesos. La presente guía tiene carácter prescriptivo (recomienda) y no debe interpretarse como una norma de obligatorio cumplimiento.

#### 3.2. Propósitos:

- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido.
- Ayudar a consolidar una cultura de formulación de políticas en salud y de práctica clínica racional, basada en evidencia, susceptible de ser auditada, evaluada y mejorada.
- Generar modelos de evaluación de resultados de investigación (investigación integrativa: guías de práctica clínica) que permitan de manera pragmática medir e interpretar indicadores de impacto sencillos, válidos y útiles, que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención basada en evidencia, del recién nacido.

### 3.3. Objetivos:

Realizar un diagnóstico metodológico y de contenidos de las principales guías de manejo del recién nacido con trastornos respiratorios.

Ensamblar una Grupo desarrollador de la Guía integrado por expertos metodológicos y de contenido, usuarios (clínicos –médicos y no médicos- a quienes van dirigidas las recomendaciones), representantes de la población blanco (padres de niños prematuros), academia (a través de la vinculación de expertos metodológicos y temáticos pertenecientes a las universidades del consorcio), gestores (representantes del Ministerio de la Protección Social) y sociedades científicas relevantes como las de Pediatría y Neonatología (expertos metodológicos y de contenido), para el desarrollo de la guía.

Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes trastornos respiratorios:

- Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratorio del Recién Nacido (SDR)
- Tópico 2. Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio (SALAM)
- Tópico 3. Neumonía Neonatal
- Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN)
- Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN)

### 3.4. Población:

Las recomendaciones van dirigidas al manejo del recién nacido prematuro y a término con trastornos respiratorios desde su atención en sala de partos y durante la hospitalización en la Unidad Neonatal.

### 3.5. Usuarios:

Personal clínico asistencial que toma decisiones sobre los cuidados clínicos del recién nacido con dificultad respiratoria hospitalizado en los niveles II y III de atención. Se hace énfasis en el cuidado en Unidad de Cuidado intensivo neonatal por la complejidad de los trastornos respiratorios y el soporte que requieren. Esto incluye a pediatras generales y neonatólogos. Para algunas recomendaciones específicas puede abarcar a enfermeros licenciados, y personal clínico adicional (ej. Terapistas respiratorios) implicado en el manejo hospitalario del recién nacido con dificultad respiratoria. Las recomendaciones no van dirigidas a sub-especialistas pediatras (ej. neumólogo, infectólogo, cardiólogo, cirujano, etc.) aun cuando si afectan procesos de remisión a dichas sub-especialidades.

### **3.6. Ámbito asistencial:**

La Guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido con dificultad respiratoria en instituciones hospitalarias de nivel III y IV con énfasis en el soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales. Algunas recomendaciones se pueden llevar a cabo en las salas de partos de entidades de nivel I y II. Si bien los recién nacidos con dificultad respiratoria pueden nacer en niveles I y II de complejidad de atención o incluso en áreas extrahospitalarias, la complejidad de estabilizarlos y transportarlos adecuadamente al nivel de atención apropiado es lo suficientemente elevada como para ameritar la realización de guías específicas e independientes.

## 4. Metodología

### 4.1. Marco conceptual

Las guías para la práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia han sido definidas como: “recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas”(1). Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y a otros profesionales de la salud que prestan directamente el servicio, administradores, hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integradora(2;3).

Las GPC están dirigidas a problemas específicos del sector salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos, síndromes o a condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las GPC es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad, supone evitar el inicio de muchas patologías, produce una mejora en su pronóstico y en su calidad de vida, reduce las complicaciones y disminuye los costos asociados a las fases más avanzadas. Las GPC proponen todas las actividades que hay que realizar por parte del personal de salud en todos los niveles de atención, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, precisando la relación entre los profesionales y definiendo el sistema de evaluación(4).

Las GPC basadas en evidencia, desarrolladas rigurosamente y con independencia editorial son potentes herramientas de mejoramiento de la calidad de los servicios de salud.

La elaboración de GPC exige la conformación de grupos expertos, asesores metodológicos y otros actores involucrados o afectados por los procesos asistenciales. Se requiere de una participación amplia de numerosos actores del proceso en momentos definidos del mismo. Adicionalmente se debe contar con revisores externos al proceso y árbitros locales e internacionales que den fe de su calidad y pertinencia.

### 4.2. Aspectos generales

De acuerdo con los términos de referencia de la convocatoria, la entidad contratante se comprometió a entregar 5 productos: a) Documento que describa la guía de práctica clínica, en versión larga y corta dirigido a profesionales de la salud (usuarios); b) Documento que describa la guía de práctica clínica dirigido a pacientes (población blanco) c) Documento que reporte la conducción y resultados de las

evaluaciones económicas realizadas; d) Documento que describa las estrategias de difusión propuestas y los indicadores propuestos para el seguimiento; y e) Documento con retroalimentación sobre la Guía Metodológica y análisis crítico de la metodología propuesta, con sugerencias para mejoramiento y documentación del proceso de socialización y legitimación de la guía.

En la siguiente descripción de la metodología se describen los procesos y estrategias relacionadas con el producto a.

#### **4.2.1. Diseño**

Se trata de una investigación integradora realizada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud específico dentro de los tópicos clínicos abordados por la guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente (en el caso del recién nacido, sus padres) tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para la respuesta a cada pregunta se lleva a cabo una revisión sistemática de la literatura científica (búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia). Según las especificidades de cada pregunta, puede ser necesario también llevar a cabo estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones).

Para la descripción de la metodología se utiliza la estructura propuesta en la Guía Metodológica(5) que contempla 2 fases: preparatoria y desarrollo de recomendaciones, con etapas sucesivas en cada fase. Adicionalmente se describe el proceso de cierre, con la validación, evaluación por pares y socialización. Luego se describen en detalle los aspectos metodológicos de la generación de recomendaciones. Los aspectos relacionados con evaluación económica, se abordan en el documento que informa el proceso y los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo en puntos seleccionados dentro de los tópicos abordados por cada guía, en la segunda sección del presente documento.

#### **4.2.1 Fase preparatoria**

##### **4.2.1.1 Estructura funcional del grupo desarrollador**

Para la realización del proyecto se utiliza la siguiente estructura funcional:



#### 4.2.1.1.1 Coordinación general del proyecto

Desarrollada por tres co-directores designados por las universidades que establecieron la Alianza Universitaria. Coordinan el ensamblaje de los grupos y equipos que dan apoyo al desarrollo de cada una de las guías abordadas por la Alianza Universitaria.

#### 4.2.1.1.2 Unidades de apoyo

Se configuran tres unidades de apoyo que dependen de los coordinadores de la Alianza Universitaria. Cada unidad está conformada por el agregado del recurso humano disponible en cada una de las universidades participantes. El recurso humano de cada universidad se utiliza primariamente para el desarrollo de las guías que cada universidad coordina y lidera, pero los miembros de las otras universidades pueden prestar apoyos específicos y sirven como pares y proveen control de calidad cruzado. Las unidades prestan apoyo y proveen personal de su área para integrar o asesorar a cada grupo desarrollador de guías.

Adicionalmente la alianza universitaria cuenta con apoyos internacionales tales como el National Institute for Clinical Excellence (NICE) de la Gran Bretaña que ofrecen soporte para tareas específicas que incluyen capacitación en modelado y evaluación económica

Las unidades de apoyo son:

##### 4.2.1.1.2.1 Apoyo metodológico

Está integrado por todos los epidemiólogos clínicos, epidemiólogos generales, salubristas, expertos en informática, asesores bioestadísticos y asistentes de investigación. Estandariza aspectos metodológicos y hace control de calidad de productos. Provee foro de discusión de aspectos metodológicos para los expertos metodológicos asignados a cada fuerza de tarea y canaliza asesorías externas. Brinda apoyo para búsquedas sistemáticas, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia.

##### 4.2.1.1.2.2 Apoyo en evaluación económica

Está integrado por todos los economistas clínicos, economistas de la salud, expertos en informática, expertos en análisis de decisiones y modelado, asesores bioestadísticos, asistentes de investigación en economía, disponibles en la Alianza Universitaria. Estandariza aspectos metodológicos de análisis económico, incluyendo priorización de preguntas económicas en cada fuerza de tarea y hace control de calidad de productos. Brinda apoyo a las fuerzas de tarea asignando expertos en evaluación económica. Brinda apoyo para desarrollo de todos los aspectos de una evaluación económica. Provee foro de discusión sobre evaluaciones económicas y canaliza asesoría de expertos internacionales.

#### 4.2.1.1.2.3 Apoyo administrativo

Está integrado por los gerentes de proyecto en cada universidad, asistentes y acceso a instancias administrativas necesarias. Brinda apoyo administrativo específico a las otras unidades de apoyo y a las fuerzas de tarea. Tiene aspectos generales en los que asesora y administra recursos de la Alianza Universitaria y aspectos específicos para cada Universidad participante.

#### 4.2.1.1.3 Fuerzas de tarea

Son los grupos desarrolladores de las guía. Se ensambla una fuerza de tarea para cada guía (se identifica como guía, en el caso del grupo temático de Recién Nacidos, a cada uno de los 6 subgrupos enumerados en la convocatoria). Una fuerza de tarea está conformada por 2 equipos:

##### 4.2.1.1.3.1 Equipo técnico

Un experto de contenido (que coordina la fuerza de tarea y puede ser simultáneamente experto de contenido y metodológico –deseable-), un experto metodológico (epidemiólogo clínico o disciplina afín, miembro del grupo de apoyo metodológico) y al menos un asistente de investigación (en principio estudiante de maestría en epidemiología clínica). Son personal académico de planta de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana y dependiendo de la guía, de alguna de las Universidades aliadas (Universidad Nacional de Colombia y Universidad de Antioquia). Recibe apoyo del grupo de apoyo económico a través de un experto asignado tiempo parcial. Puede recibir más apoyo de los grupos metodológico y económico para tareas específicas, de acuerdo con los coordinadores de cada grupo de apoyo.

##### 4.2.1.1.3.2 Equipo de trabajo

Constituido por representantes de los actores involucrados, convocados por el líder de cada fuerza de tarea, con el aval de la Alianza Universitaria, y con el apoyo y aval del Ministerio de Salud. Los actores involucrados pertenecen a las categorías que se definen a continuación:

##### 4.2.1.1.3.2.1 “Clientes” (gestores)

Son organizaciones involucradas en la toma de decisiones o regulación destinada a la provisión de servicios de salud (ya sea a nivel individual o colectivo) en diferentes niveles: generadores de políticas (Ministerio de la Protección Social), autoridades de salud departamental o municipal. Lo que caracteriza a un “cliente” es que tiene la habilidad de modelar y/o regular el proceso de toma de decisiones de interés para un área de salud específico. Para el caso de este proyecto el principal cliente es la entidad gestora, es decir el Ministerio de Salud de la República de Colombia. Los representantes

del Ministerio son puntos de contacto con la entidad gestora, pero no participan activamente en la formulación de recomendaciones.

#### 4.2.1.1.3.2.2 *Usuarios*

Son quienes van a llevar a cabo las recomendaciones, lo que a un nivel operativo implica usar las recomendaciones específicas como ayuda para tomar decisiones. Se escogen clínicos de las áreas de neonatología (al menos un pediatra o neonatólogo y al menos un enfermero licenciado que trabaje en neonatología) a los que se tenga acceso a través de las entidades de salud asociadas a las universidades de la Alianza Universitaria. Los usuarios funcionan como expertos sobre los aspectos prácticos de la intervención y a través suyo se puede tener acceso a la opinión de otros usuarios no involucrados en el desarrollo de la guía.

#### 4.2.1.1.3.2.3 *Población blanco*

Son representados por padres de prematuros o de recién nacidos hospitalizados que estén recibiendo atención al ser convocados y también padres de familia.

#### 4.2.1.1.3.2.4 *Estamento académico*

Profesionales expertos de contenido y/o metodológicos, con actividad académica (profesores universitarios, investigadores). Esta categoría incluye a los expertos que conforman el Equipo Técnico, pero no se limita a ellos, se convoca a otros miembros de estamentos académicos que representen otras disciplinas involucradas y a los Miembros de las asociaciones profesionales relevantes, que en este caso corresponden a la Sociedad Colombiana de Pediatría y la Asociación Colombiana de Neonatología.

#### 4.2.1.1.3.2.5 *Otros actores*

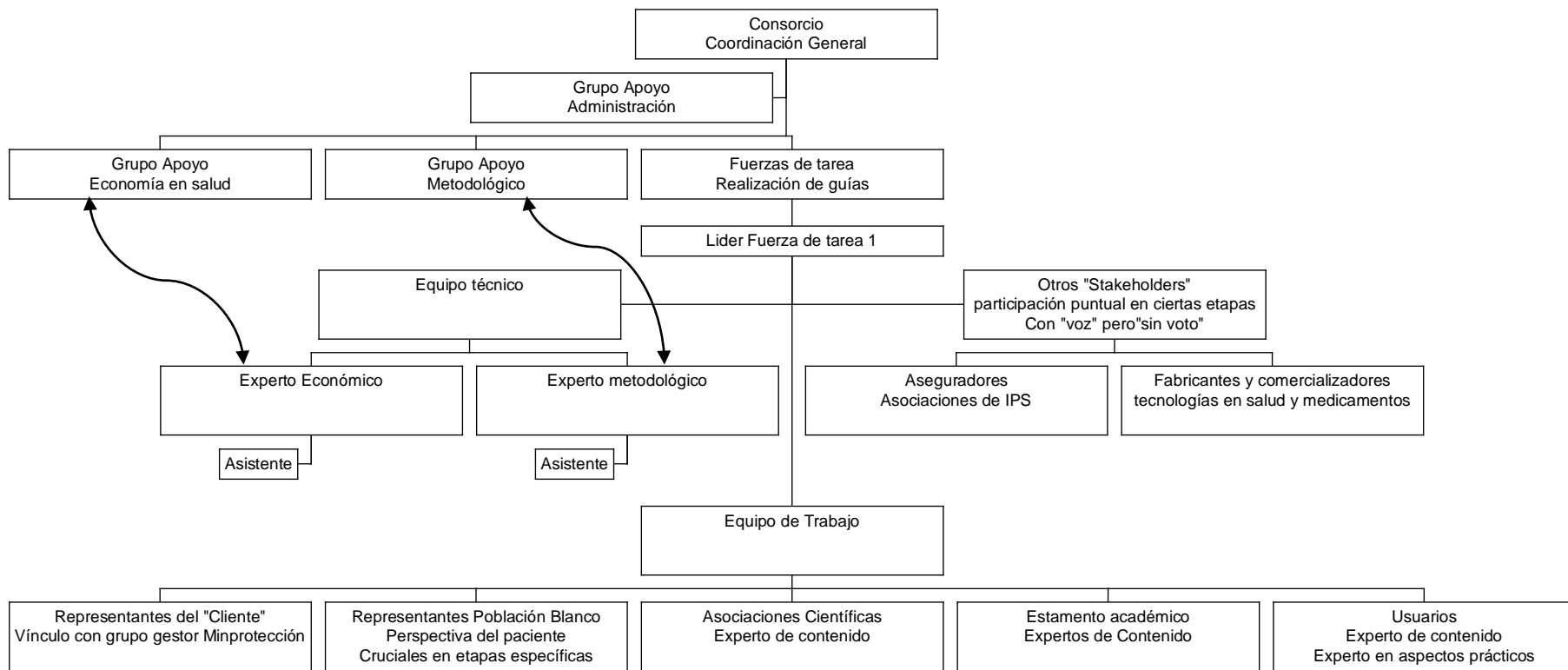
Voceros de los aseguradores (EPS) y de proveedores de tecnología médica e insumos. En la estrategia que se planteó, no se les incorporaba a la fuerza de tarea (conflictos de interés, preservación de la independencia de los desarrolladores) pero sí se recogía su contribución en diferentes fases tales como la formulación de las preguntas y la validación externa. Su participación en estas instancias es de la modalidad “con voz pero sin voto”.

#### 4.2.1.1.3.2.6 *Grupo de soporte*

La Unidad Académica responsable del desarrollo del proyecto de guías de atención integral del Recién Nacido en la Pontificia Universidad Javeriana es el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB) de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. El DECB cuenta

con el recurso humano, técnico y físico necesario para servir como fuente de recursos específicos para las actividades del Proyecto, y se constituye así en el grupo primario de apoyo general. Los integrantes de los grupos de apoyo proveen soporte puntual para el desarrollo de tareas específicas. Ejemplos de dichas tareas son los procesos de capacitación en fundamentos de medicina basada en evidencia para los integrantes de las fuerzas de tarea, o la realización de búsquedas sistemáticas de la evidencia para preguntas específicas.

1.1.1.1. Organigrama



#### **4.2.1.2 Declaración de conflictos de interés**

Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si tales potenciales conflictos inhiben de forma parcial o total a un miembro de la fuerza de tarea para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se intentó utilizar el proceso descrito en la Guía Metodológica(5) (pág. 92). El sistema no funcionó, las declaraciones fueron incompletas y genéricas. Candidatos a participar, con obvios conflictos de interés aparecían en las declaraciones como libres de conflicto. El proceso se rediseñó y aplicó, luego de una prueba piloto y de común acuerdo con los representantes de las entidades gestoras (Ministerio de salud y Colciencias). Las modificaciones al proceso de declaración de conflictos de interés se reportan en otro documento.

Como consecuencia de la modificación de la metodología de identificación y manejo de conflictos de interés, el proceso final fue el siguiente: todos los integrantes formales del grupo desarrollador hicieron una declaración explícita de potenciales conflictos de interés, que fue utilizada para decidir el alcance de su participación: plena en todas las recomendaciones, o restringida según el conflicto específico. En conflictos parciales o indirectos, el participante podía opinar pero no contribuir al consenso y en conflictos directos se abstenía de participar en cualquier aspecto de la generación de la recomendación afectada.

#### **4.2.1.3. Desarrollo de actividades en la fase preparatoria**

##### **4.2.1.3.1. Conformar los grupos de desarrolladores (Fuerzas de tarea) a partir de los recursos de los Grupos de Apoyo de la Alianza Universitaria**

Los núcleos de las Fuerzas de tarea están conformados se conformaron de acuerdo con la descripción previa.

##### **4.2.1.3.2. Capacitación**

La fase de capacitación de las fuerzas de tarea se centró en dos aspectos fundamentales:

###### **4.2.1.3.2.1. Estandarización**

Para asegurar que todos los miembros de la fuerza de tarea manejen un lenguaje común tanto en conceptos básicos de medicina basada en la evidencia como en elaboración y uso de guías de práctica clínica. La fase de estandarización fue llevada a cabo por miembros del grupo de soporte metodológico, y por parte de invitados internacionales (National Institute of Clinical Excellence del Reino Unido, –

NICE-, Universidad de McMaster –Canadá-, New Zealand Guidelines Development Group, the Cochrane Collaboration), mediante la realización de cinco talleres:

1. Lenguaje y conceptos básicos de medicina basada en la evidencia (Dpto. de Epidemiología Clínica y Bioestadística -DECB-, PUJ), Curso virtual en la plataforma Blackboard de la Pontificia Universidad Javeriana.
2. Introducción a la elaboración y uso de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, incluida adaptación (DECB y New Zealand Guidelines Development Group).
3. Técnicas de evaluación de niveles de evidencia y graduación de recomendaciones (GRADE). (McMaster, Grupo GRADE y DECB)
4. Técnicas de síntesis de evidencia (meta-análisis –Cochrane-) y de análisis de decisiones (NICE)
5. Estrategias de implementación de recomendaciones (NICE).

#### 4.2.1.3.2.2. Capacitación en evaluación económica

Adicionalmente y con la participación de grupos de soporte internacional (NICE) se llevó a cabo un taller avanzado sobre evaluación económica de intervenciones (que incluye modelos y análisis de sensibilidad probabilístico).

#### 4.2.2. Fase de desarrollo de la GAI

En la fase de desarrollo se llevaron a cabo 3 pasos:

##### 4.2.2.3. Fase de conceptualización

Participó la totalidad de la fuerza de tarea (equipo técnico y de trabajo). Involucraba dos actividades: a) Generar el modelo de historia natural-curso clínico e identificación de puntos de toma de decisiones; b) Planteamiento de las preguntas claves de la guía e identificación de desenlaces. Esta fase fue desarrollada durante la preparación de las propuestas para la convocatoria y formó parte del cuerpo de contenidos que fueron aprobados antes de la iniciación del desarrollo de las guías. Se hizo un ejercicio de validación después del ensamblaje de las fuerzas de tarea, a través de una reunión convocada por el Ministerio, Las universidades de la Alianza y las asociaciones profesionales participantes.

##### 4.2.2.4. Fase de revisión sistemática de evidencia

Primordialmente a cargo del equipo técnico con la colaboración para tareas específicas de miembros del Grupo de soporte y de expertos de contenido de la fuerza de tarea con entrenamiento en apreciación crítica.

Implicaba generar estrategias de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, realizar la búsqueda, tamizado y recuperación de evidencia, apreciación crítica para asignación de niveles de evidencia y extracción de información para generar los perfiles de evidencia y los resúmenes de hallazgos, que se emplearon en la generación de recomendaciones específicas, usando primordialmente la metodología GRADE.

#### **4.2.2.5. Fase de generación y graduación preliminares de recomendaciones**

Participó toda la fuerza de tarea. En esta fase se le daba la forma final a las recomendaciones teniendo en cuenta los aspectos que se describen más adelante.

Las recomendaciones además incluyen una explicación de su lógica, las alternativas que se consideraron y para la graduación se tienen en cuenta los aspectos de eficacia, efectividad y eficiencia además de aplicabilidad local y equidad. También se identifican eventuales indicadores de cumplimiento y se enumeran vacíos de información y necesidades de investigación.

#### **4.2.3. Fase de Evaluación y validación**

Esta fase comprende 2 procesos independientes que se llevan a cabo en paralelo.

##### **4.2.3.3. Revisión y evaluación por pares externos**

Se somete el documento final a revisión por pares designados por las entidades gestoras.

##### **4.2.3.4. Reunión promovida por las asociaciones profesionales participantes en la Fuerza de tarea**

Participan expertos temáticos y representantes de las organizaciones interesadas, tales como: los entes reguladores de salud a nivel nacional y local, las aseguradoras, las instituciones prestadoras de servicios, los pacientes, las casas de innovación tecnológica y la industria farmacéutica. Se trata en síntesis de una versión ampliada de la fuerza de tarea.

Los líderes metodológico y temático evalúan la retroalimentación obtenida y realizan las modificaciones que consideren pertinentes a cada una de las recomendaciones, que son compartidas con los miembros de la Fuerza de tarea. La versión final de las recomendaciones y su graduación se conciliará por técnicas informales de generación de consenso. En caso de discrepancias insalvables, se utilizarán técnicas formales de consenso (Delphi, grupos nominales).



#### **4.2.3.5. Preparación de documentos finales**

La realiza el Equipo Técnico, con colaboración de los miembros del Equipo de Trabajo y apoyos específicos prestados por el Grupo de Soporte, según sea necesario.

#### **4.2.4. Proceso de socialización (no es una fase, es continuo)**

Durante el desarrollo de las guías los diferentes productos (preguntas clínicas, recomendaciones preliminares, resultados de la evaluación económica) fueron socializados y legitimados en 3 grupos de reuniones abiertas al público a lo largo del proceso de generación de las guías.

Los documentos finales van a ser presentados en reuniones académicas abiertas al público, convocadas por el Ministerio de Salud y el texto completo de cada guía estará disponible en Internet.

Los representantes de las asociaciones científicas, en conjunto con los demás miembros de la fuerza de tarea harán la difusión de la guía no solo en las reuniones científicas regulares de cada asociación (congresos de las especialidades) sino en eventos específicos de difusión, en diferentes ciudades del país. Cada guía será publicada en la página web de cada asociación y un resumen del texto será publicado en su revista científica.

### **4.3. Aspectos específicos: Generación de las Guías de práctica clínica basadas en evidencia**

#### **4.3.1. Primera etapa: evaluación adaptación y desarrollo de guías de práctica clínica: Procedimiento general del desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia**

##### **4.3.1.3. Primera etapa: determinación del tópico, alcances y objetivos.**

La Guía Metodológica(5) describe en la primera etapa los pasos 3 a 8 que se refieren a la determinación del tema general de la guía, la identificación de objetivos, alcances y preguntas generales que responderá la guía. La Guía Metodológica propone un sistema de concertación con el grupo gestor (Ministerio de Salud) que define, de común acuerdo con la entidad contratada para el desarrollo de la guía, todos estos elementos. Este proceso propuesto no fue factible, debido a que la escogencia de los tópicos sobre los que se realizarían guías fue llevada a cabo previamente, por el grupo gestor. Una vez determinados los tópicos, la entidad gestora lanzó una convocatoria para el desarrollo de guías. En los términos de referencia de la convocatoria, el grupo gestor exigió que el proponente hubiese desarrollado ya los aspectos referentes a objetivos, alcances y preguntas como parte de la propuesta.

De hecho, los resultados de estos pasos ya han sido descritos y específicamente las preguntas y los desenlaces de interés fueron sometidos a un proceso de socialización y validación, tal como se describió en la sección precedente. Los proponentes, en la propuesta incluimos y desarrollamos los siguientes puntos, previstos en la Guía metodológica:

#### **4.3.1.3.1. Evaluación explícita acerca de la pertinencia de los temas específicos sobre los que se elaborarán las guías**

- Importancia del tema escogido (por el grupo gestor, no por los proponentes)
- Carga de enfermedad (global y según regiones). Se destacaban diferencias regionales.
- Impacto diferencial: se evaluaba y describía si la mortalidad, la morbilidad severa y otros desenlaces de importancia eran más frecuentes en algunos grupos poblacionales específicos, en particular comunidades y grupos económicamente desfavorecidos o vulnerables por cualquier otra causa.
- Variación amplia y/o inesperada en la toma de decisiones relacionada con las intervenciones en salud que dificultara entender si las prácticas sobre las que se hacen recomendaciones son en el momento presente racionales, efectivas, costo-efectivas y llegan equitativamente a todos los grupos poblacionales incluyendo los más vulnerables.
- Variación amplia o inesperada en los desenlaces de salud, quizás ligada a variabilidad indeseada en las prácticas clínicas.
- Decisiones y prácticas clínicas prevalentes no basadas en evidencia sino en otros factores que pudiesen comprometer la efectividad de las intervenciones actualmente recomendadas.
- Potencial de mejoría de la calidad de atención con la formulación de recomendaciones específicas basadas en evidencia
- Posibilidad de mejorar los desenlaces en salud
- Posibilidad de mejorar las decisiones clínicas
- Evidencia de intervenciones eficaces: intervenciones efectivas y financieramente factibles están disponibles pero no son ampliamente utilizadas
- Posibilidad de racionalizar el uso de recursos
- Énfasis especial en enfermedades causadas o empeoradas por prácticas clínicas inapropiadas: enfermedades iatrogénicas, efectos adversos, etc.

Estos aspectos quedaron reflejados en la introducción, la justificación y el marco teórico de los textos de las propuestas que fueron seleccionadas y aprobadas.

#### 4.3.1.3.2. Identificación del propósito

Debido a que los términos de referencia no son explícitos con respecto al tipo de propósito, éste deberá ser determinado por el Ministerio de Salud. El propósito puede ser:

- Normativo (estándares de calidad de atención y/o parámetros de práctica), y en ese caso determinar estándares mínimos (calidad de conformidad, requisitos mínimos), estándares deseables (calidad por requisitos) o estándares de excelencia (calidad excelsa)
- Prescriptivo (recomendaciones). La opinión de la Alianza Universitaria, desarrolladora de las GPC es que el propósito sea prescriptivo y no normativo.

#### 4.3.1.3.3. Objetivos

La formulación de objetivos ya se realizó en la propuesta y fue refinada y validada por cada fuerza de tarea siguiendo los siguientes lineamientos:

##### 4.3.1.3.3.1. Contenido

Tema de salud principal: atención integral del RN (guías específicas dentro del grupo de recién nacidos: RN prematuro, RN sano, asfixia perinatal, Sepsis neonatal temprana, dificultad respiratoria del RN y detección neonatal de anomalías congénitas y errores innatos del metabolismo. Se hace énfasis en el manejo hospitalario y se abordan aspectos de prevención, manejo y prevención de secuelas. Aun cuando se tocan temas de manejo subespecializado y rehabilitación, estos son materia de guías específicas diferentes.

##### 4.3.1.3.3.2. Población

En principio se dirige a todos los recién nacidos vivos. El grupo desarrollador identificó subpoblaciones específicas para quienes estas recomendaciones no sean apropiadas, como por ejemplo prematuros con malformaciones mayores severas o incompatibles con la vida, prematuros gemelos siameses, etc.

##### 4.3.1.3.3.3. Usuarios

Primariamente médicos generales, pediatras y neonatólogos que manejan recién nacidos. Algunas recomendaciones específicas van dirigidas a obstetras o a personal de enfermería (se aclara en cada recomendación cuando es pertinente)

##### 4.3.1.3.3.4. Alcance

Nacional, todos los regímenes de salud vigentes en el país y todos los niveles de complejidad de atención. Hay recomendaciones específicas cuyo alcance y usuarios puede ser diferente, en ese caso se especifica en el texto mismo de la recomendación.

#### 4.3.1.3.4. Contextualización del problema

El ejercicio de contextualización se realizó durante la propuesta para la elaboración de la presente guía. La información fue actualizada y ampliada por la fuerza de tarea y comprendió los siguientes aspectos:

##### 4.3.1.3.4.1. Información básica

Carga de enfermedad, problemas en los que se toma decisiones, controversias, etc.

##### 4.3.1.3.4.2. Construcción de un modelo

Se realizaron modelos que representaran un escenario clínico genérico, que podía incluir diagramas o gráficos (flujogramas, algoritmos, diagramas de influencia, árboles de decisiones, etc.). En principio se utilizaron representaciones de la historia natural-curso clínico del padecimiento de tipo lineal explicativo (modelo de la historia natural de la enfermedad de Leavell y Clark y los niveles de prevención contemplados en el mismo(6)), que permitía identificar la cadena de eventos en el desarrollo del padecimiento desde los factores causales remotos hasta los desenlaces, y que también permitía identificar las decisiones sobre intervenciones destinadas a alterar favorablemente los estados de salud del paciente en los dominios de la promoción y mantenimiento de la salud (actuar sobre factores de riesgo y causales remotos, generales y específicos), prevención primaria (impedir que se complete el complejo causal o impedir que se cruce el umbral patogénico), prevención secundaria (manejo diagnóstico y terapéutico, acción sobre umbral clínico y período de estado, actuar sobre factores pronósticos), prevención terciaria (prevención de terminación prematura de la vida y de secuelas) y rehabilitación. Este modelo sirvió también para evaluar la pertinencia y adaptabilidad de recomendaciones provenientes de otras guías, como se describe más adelante.

##### 4.3.1.3.4.3. Preguntas clínicas

El proceso de formulación de preguntas se realizó preliminarmente para la convocatoria. Una vez se inició el trabajo, las preguntas fueron revisadas y validadas por las fuerzas de tarea. Para cada uno de los temas que abordó cada una de las guías (identificados en los objetivos específicos) se realizaron preguntas específicas que guiaron la revisión sistemática de la evidencia y cuyas respuestas fueron la base de las recomendaciones específicas.

En cada tema y siguiendo el modelo que representa el escenario clínico específico se formulaban tres interrogantes: a) qué sujetos o pacientes de la población blanco de la guía presentan la condición de interés o el problema sobre el que se pretende hacer una recomendación, b) cuáles alternativas hay disponibles para enfrentar el problema y c) cuáles son los desenlaces sobre los que se quiere influir.

Por ejemplo, en el tema Maduración pulmonar anteparto, los interrogantes de interés son:

a) en el caso de amenaza de parto prematuro ¿cuál es el riesgo de problemas de dificultad respiratoria y mala adaptación pulmonar según la edad gestacional del embarazo? (¿cuál es el riesgo de inmadurez pulmonar si el parto ocurre a la semana 32, a la 33, a la 34, a la 35 etc.?)

b) ¿Cuáles son las medidas profilácticas para maduración pulmonar anteparto que han sido propuestas o que están siendo utilizadas (dexametasona, betametasona, dosis, a partir de qué edad gestacional, repetición de administración, etc.)?

c) Efectividad: ¿cuales son los desenlaces de importancia que en los que se busca influir: (mortalidad, frecuencia de enfermedad de membrana hialina, cambios en la severidad; seguridad: trastornos neurológicos, etc.; recursos consumidos)?

Posteriormente se procedía a la elaboración de un mapa de preguntas que constituía la estructura conceptual y funcional de cada guía. El mapa de preguntas era exhaustivo y completo en todos los aspectos clínicos que se decidió tratar en el alcance de la guía.

A partir de las preguntas aprobadas, se procedió a su re-formulación con la estrategia PICOT (Patient, intervention, control outcome, time) A la estrategia se añade además la identificación del dominio de la pregunta (D-PICOT-R):

- Dominio: historia natural y curso clínico, examen físico, tamizado, examen diagnóstico, intervenciones preventivas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación, pronóstico, calidad de vida y consecuencias económicas de la enfermedad y su manejo.
- Población (criterios de inclusión y exclusión)
- Exposición (factor de riesgo o pronóstico, intervención diagnóstica o terapéutica, etc.)
- Exposición de control
- Desenlace:
  - Centrado en enfermedad (morbilidad, mortalidad, marcadores biológicos, etc.)
    - Próximos
    - Remotos
  - Centrados en el paciente (próximos y/o remotos)
    - Calidad de vida

- Satisfacción
  - Funcionalidad y discapacidad (física, psicológica, social)
- Recursos y costos (el R suplementario de PICOT-R)
- Tiempo (horizonte temporal del desenlace, tiempo hasta evento).

La estrategia PICOT fue diseñada fundamentalmente para ayudar en la evaluación de intervenciones (profilaxis, tratamiento, rehabilitación) y resultó insuficiente para preguntas de historia natural y curso clínico y particularmente para preguntas sobre utilidad de estrategias clasificatorias (tamización, diagnóstico). En esos casos, la búsqueda de la literatura se fundamentó en preguntas de formato abierto. En las preguntas sobre intervenciones se usó el siguiente formato: cuál es la evidencia de que en sujetos... (población de interés, criterios de inclusión y exclusión) expuestos a... (exposición de interés) cambia... (desenlace de interés) por comparación con sujetos similares expuestos a... (exposición de control).

#### 4.3.1.3.4.4. Definición y graduación de los desenlaces

Inicialmente se generó un listado tentativo de desenlaces relevantes teniendo en cuenta tres criterios: 1) factores del paciente, 2) los factores del clínico y 3) los factores del medio (contexto y económicos). De acuerdo con la Guía Metodológica(5) se identificaron desenlaces relevantes. Elaborando y refinando más el tratamiento de desenlaces que hace la Guía Metodológica, se identificaron desenlaces en los siguientes dominios: centrados en enfermedad (desenlaces clínicos como morbilidad, recaída, etc.), centrados en salud (crecimiento, desarrollo, lactancia, funcionalidad, etc.) y centrados en el paciente (satisfacción, calidad de vida, discapacidad), próximos, intermedios y remotos, y críticos y no-críticos. Se utilizó el instrumento propuesto por la Guía Metodológica para documentar el proceso de valoración explícita de los desenlaces (herramienta 5, página 135(5)). Se tuvo particular cuidado en identificar y evitar el uso de desenlaces sustitutos (blancos terapéuticos clínicos o paraclínicos, que no necesariamente se reflejan en cambios en el estado de salud).

Posteriormente el listado de desenlaces fue priorizado teniendo en cuenta: la importancia relativa asignada por los clínicos, la importancia relativa asignada por los pacientes/cuidadores y la cantidad de evidencia científica lo cual asegura la viabilidad de la inclusión del desenlace.

Los desenlaces que fueron considerados para la formulación de las recomendaciones fueron definidos antes de la realización de la revisión de la literatura por medio de un proceso de consenso informal basado en la clasificación de desenlaces propuesto por el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), desarrollado por el GRADE *working group* internacional(7;8) (<http://www.gradeworkinggroup.org>), tal como se describe a continuación:

La calificación de la importancia relativa de los desenlaces fue asignada por el grupo desarrollador de la GPC (que incluye pacientes) utilizando una escala ordinal tipo Likert entre 1 y 9 para clasificar los desenlaces con mayor relevancia de la siguiente manera: desenlaces con calificación entre 1 y 3 son poco importantes, entre 4-6 son desenlaces importantes pero no críticos y aquellos con puntuaciones entre 7 y 9 fueron considerados críticos (metodología GRADE). Este ejercicio debió ser repetido después de generar la búsqueda de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del grupo GRADE(9).

Además de las consideraciones ya mencionadas, para la identificación de desenlaces relevantes y apropiados se tuvieron en cuenta, de forma explícita los siguientes requisitos: a) Los desenlaces considerados deben ser importantes para los pacientes; b) los desenlaces sustitutos no deben ser considerados desenlaces críticos y c) en caso de que los desenlaces no sean del todo importantes desde el punto de vista de los pacientes, deben ser importantes desde otras perspectivas como, pagadores de salud, personal clínico o de impacto en la salud pública.

La calificación y definición final de los desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones se realizó mediante un proceso de consenso informal donde participaron los miembros de la Fuerza de tarea y representantes de pacientes y usuarios (personal clínico).

El listado definitivo de los desenlaces críticos considerados fue sometido a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, de donde se obtuvo retroalimentación de diferentes implicados y grupos de interés.

#### **4.3.1.4. Segunda etapa: desarrollo o adaptación de una Guía de práctica clínica basada en evidencia**

##### **4.3.1.4.1. Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes.**

Se hizo una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia, consultando bases de datos específicas, que incluyen (pero no se limitan a) las mencionadas en la Guía Metodológica (tabla 23, página 141)(5). Para la enumeración e identificación de guías en uso en Colombia se revisó la documentación pertinente del Ministerio de Salud y Protección Social(10) y de las asociaciones científicas. Además, los expertos de contenido participantes contribuían con información sobre documentos y guías que conocían y que fueron tamizadas para decidir sobre su utilidad.

La evaluación de las guías identificadas la realizó primariamente el grupo de expertos metodológicos que constituyen el equipo técnico de la fuerza de tarea de cada guía, con contribuciones específicas de

los expertos de contenido. Para la evaluación no se utilizó el instrumento propuestos por la Guía Metodológica (instrumento DELBI), ya que no está adecuadamente validado. En reunión con el Ministerio de Salud, Colciencias y representantes de otros grupos desarrolladores de guías se decidió utilizar el instrumento AGREE II, que está validado y es universalmente empleado. La descripción de esta modificación se describe en otro documento.

Con los resultados de la evaluación se realizaba una matriz que mostraba la correspondencia entre los objetivos de la guía propuesta y las preguntas y objetivos de la guía candidata para adaptación.

El proceso de búsqueda de guías se llevó acabo inicialmente de forma general. En los casos en los que no se identificaron guías apropiadas para adaptación, y durante el proceso de generación de recomendaciones *de novo*, se hacía una nueva búsqueda de guías en relación con cada pregunta específica considerada independientemente, junto con las búsquedas de revisiones sistemáticas y de estudios individuales.

La búsqueda sistemática de guías de práctica clínica basadas en evidencia incluyó las siguientes bases de datos o metabuscadores:

- National Guidelines Clearinghouse (NGCH)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- NHS
- PubMed
- EMBASE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip database
- SumSearch 2
- Catálogo de GPC en el Sistema Nacional de Salud de España
- Fistera
- GIN International Guideline Library

Fueron identificadas guías de práctica clínica adicionales a partir de referencias de expertos, investigadores y búsquedas manuales.

Tanto si se decidía adaptar la mayoría de los contenidos de una Guía, como si se decidía hacer adaptación solamente de una recomendación en particular, se utilizaba la metodología propuesta por la



colaboración ADAPTE(11) modificada de acuerdo con la propuesta del New Zealand Guidelines Group(12). Los equipos metodológicos tuvieron entrenamiento y asesoría directa de los autores.

El proceso de adaptación incluía los siguientes pasos:

#### 4.3.1.4.1.1. Búsqueda de guías de práctica clínica basadas en evidencia

Se condujo una búsqueda amplia para la identificación de GPC basadas en evidencia con el fin de identificar las fueran relevantes para los tópicos, el alcance y objetivos de la guía propuesta.

#### 4.3.1.4.1.2. Tamización y reducción del número de guías obtenidas

A partir del número total de guías obtenidas se realizó un tamizaje de los títulos y resúmenes evaluando la pertinencia para el tema de la guía en desarrollo y relevancia por el tipo de documento (guías de práctica clínica basadas en evidencia). En caso de duda, se obtuvo documento en texto completo para verificar su relevancia. Para las guías seleccionadas también se obtuvo el texto completo.

#### 4.3.1.4.1.3. Preselección de guías de práctica clínica

Para escoger el grupo final de GPC que fueron objeto evaluación detallada por parte del GDG. Para esta selección se utilizó la herramienta para preselección de guías de práctica clínica diseñada específicamente para este fin por el GDG. Para que una guía identificada fuera preseleccionada para evaluación posterior debía cumplir los siguientes criterios:

- Ser una guía de práctica clínica basada en evidencia
- Contar con un proceso de desarrollo explícito, un grupo desarrollador y un grupo de expertos.
- Establecer recomendaciones
- Haber sido publicada en una fecha posterior al año 2000
- Incluir dentro de su contenido los alcances y objetivos de la guía en desarrollo
- Tener independencia editorial

#### 4.3.1.4.1.4. Evaluación de calidad y proceso de las guías de práctica clínica

Esta evaluación fue realizada mediante el instrumento AGREE II(7). El instrumento fue aplicado a cada una de las guías por dos evaluadores de manera independiente (ver resultados en anexo de búsqueda y evaluación de GPC). El GDG consideró que para el proceso de adaptación los puntajes obtenidos en los dominios de “Rigor en la elaboración” e “Independencia editorial” son de particular importancia en la decisión sobre la inclusión o exclusión de una guía al proceso de adaptación. A pesar de que el instrumento no permite establecer umbrales de calidad de una guía para ser considerada de buena o

mala calidad, el GDG tomó como punto de corte un puntaje mayor a 60% del máximo posible en los dominios "Rigor en la elaboración" e "Independencia editorial" para que una GPC fuera considerada aceptable para ser adaptada.

A partir de esta evaluación se seleccionaron la(s) mejor(es) guía(s) o recomendación(es) para adaptación. Las razones para la inclusión o exclusión de cada uno de los documentos se encuentran registradas en el anexo de búsqueda y evaluación de GPC.

#### 4.3.1.4.1.5. Análisis del contenido de alcances y aplicabilidad

Para identificar si los escenarios, grupos de profesionales, pacientes, consumidores, intervenciones y desenlaces de las guías seleccionadas son similares a los de la guía en desarrollo. También permitió la identificación de vacíos en los tópicos o las preguntas clínicas cubiertas por las guías seleccionadas.

Cuando una pregunta clínica encontraba respuesta en más de una GPC, se llevó a cabo un análisis que comparó las recomendaciones de las diferentes guías, la evidencia de base de cada recomendación y las interpretaciones de la misma para tomar la decisión sobre cual de las recomendaciones sería adaptada o que evidencia sería considerada para la formulación de la recomendación.

A partir de este análisis se tomó la decisión sobre el desarrollo de Novo o adaptación para cada una de las preguntas formuladas en la primera fase de desarrollo de la guía.

#### 4.3.1.4.2. Desarrollo de recomendaciones

Cuando la revisión de guías existentes no permita identificar recomendaciones adecuadas para adopción o adaptación, o cuando se requería generar recomendaciones específicas adicionales, se realizaron los siguientes pasos:

##### 4.3.1.4.2.1. Búsqueda sistemática de la evidencia

De las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato D-PICOT-R (para intervenciones) o de la pregunta abierta, se definían los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library
- PubMed
- Embase
- Bireme (Lilacs, Scielo)

Posteriormente se buscaban tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del Index Medicus on line –MEDLINE- y bases de datos relacionadas como Cochrane Central, Sumsearch, Trip, LILACS) como los “preferred terms” (equivalentes a MeSH en la Excerpta Medica on-line –EMBASE-) correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de estudios primarios de acuerdo a los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión mas reciente de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de los EUA, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados por el grupo de McMaster e incorporados en PUBMED (Clinical Queries, & other filters).

El proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la Guía Metodológica. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por el equipo técnico de las Fuerza de tarea con la colaboración de funcionarios de la Biblioteca Central de la Pontificia Universidad Javeriana. Se trabajó preferentemente con publicaciones en inglés y español, pero en casos especiales se podía recuperar y traducir documentos en otros idiomas.

Adicionalmente se hicieron búsquedas manuales en listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG. Los detalles acerca de las búsquedas para cada una de las preguntas se encuentran en el anexo de protocolos de revisión para preguntas clínicas. Se privilegió la búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre estudios primarios porque evitan la duplicación del esfuerzo de revisión para responder a la misma pregunta de investigación.

#### 4.3.1.4.2.2. Síntesis de la evidencia

Una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se procedía a realizar la selección de la literatura relevante en el tema, el listado de referencias se consolidaba en formato RIS en una base de datos EndNote® Web o Reference Manager® 12 (según sistema operativo).

Se definían los criterios de inclusión y exclusión de estudios para cada pregunta formulada y se procedía a la revisión de títulos y resúmenes por parte de los evaluadores. Al menos 2 evaluadores revisaban los listados de títulos y resúmenes para decidir inclusión. En caso de duda o discrepancia, se recuperaba el artículo en texto completo para su evaluación definitiva.

Posteriormente se hacía la consecución del artículo completo, y se evaluaba su calidad. Se hacía extracción de los datos relevantes de los artículos preseleccionados. Para la evaluación de calidad y extracción de datos se usaron los formatos propuestos por SIGN traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la Guía Metodológica(5) (herramienta 18, página 163).

En aquellos casos en los que fue adecuado para cada pregunta, se consideró la aplicación de la técnica de meta-análisis con el fin de combinar los resultados de los estudios que fueran susceptibles de ser combinado utilizando *RevMan 5* de la Colaboración Cochrane (<http://ims.cochrane.org>).

Finalmente se procedía a realizar la presentación de la síntesis de la evidencia científica mediante la construcción de perfiles de evidencia y resúmenes de hallazgos, listos para ser utilizados en la formulación de recomendaciones utilizando la metodología GRADE. En el caso de pruebas diagnósticas, se utilizó parcialmente la propuesta GRADE y se suplementó con estrategias de análisis formal de decisiones (balancear los pesos relativos de los errores de mala clasificación y utilidad de la prueba para el paciente).

#### 4.3.1.4.2.3. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia para las preguntas sobre intervenciones fue evaluada utilizando el sistema GRADE aplicado a las revisiones sistemáticas, experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales encontrados. En el sistema GRADE la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace definido como crítico es evaluada para posteriormente obtener una calificación global de la evidencia para cada comparación en estudio. Para cada uno de los desenlaces la calidad de la evidencia depende de los siguientes factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa o indirecta, imprecisión y riesgo de publicación selectiva de desenlaces.

Para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la tabla

**Tabla. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE).**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Definición</b>	<b>Representación gráfica</b>
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.	⊕⊕⊕
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto este cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	⊕⊕⊖
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊖⊖
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊖⊖⊖

Fuente: Traducido del manual de GRADE Profiler. (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

En algunos casos, la evidencia no pudo ser calificada mediante el sistema GRADE; este fue el caso de los estudios sobre desempeño de pruebas diagnósticas y estudios sobre pronóstico pues el sistema no fue desarrollado para este tipo de evaluaciones y su aplicación en estos casos presenta dificultades que generan incertidumbre en las evaluaciones.

En estos casos, la calidad de la evidencia encontrada fue reportada utilizando el sistema SIGN, obteniendo la calificación de cada uno de los estudios a partir de la utilización de las plantillas de evaluación y extracción de datos donde se identifican y califican los criterios metodológicos más importantes según el diseño del estudio en evaluación. La descripción de las posibles calificaciones y su significado en la tabla.

**Tabla. Grados de calificación y su significado para el sistema SIGN**

<b>Calificación</b>	<b>Significado</b>
++	Todos, o la mayoría de los criterios, fueron cumplidos. Se considera muy poco probable que los que no fueron cumplidos hayan alterado las conclusiones del estudio.
+	Algunos criterios fueron cumplidos. Se considera poco probable que los criterios que no fueron cumplidos o fueron descritos inadecuadamente alteren las conclusiones del estudio.
-	Muy pocos o ningún criterio fue cumplido. Se piensa que es probable o muy probable que las conclusiones del estudio se encuentren alteradas.

Fuente: traducido de Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh; 2008.

#### 4.3.1.4.2.4. Generación preliminar de las recomendaciones

Una vez realizadas las evaluaciones de la calidad de la evidencia y los juicios de valores sobre méritos, balance riesgo beneficio factibilidad y conveniencia, se procedía a la redacción de las recomendaciones teniendo en cuenta los siguientes criterios: cada recomendación corresponde a un aspecto esencial o punto clave del proceso de decisión clínica. La acción recomendada se enuncia claramente, haciendo explícito en qué tipo de paciente se realiza y quien la lleva a cabo. Se pueden recomendar segundas opciones, de acuerdo con disponibilidad local y preferencias y valores de los pacientes.

Cada recomendación lleva asociado un grado específico de recomendación (fuerte, débil) y una direccionalidad de la recomendación (en favor de hacer una intervención o en contra de hacerla), y la evidencia en la que se apoya se califica como elevada, moderada, baja o muy baja, de acuerdo con el sistema de graduación propuesto por GRADE. La fuerza de la recomendación se basa no solo en el nivel de evidencia para cada uno de los desenlaces seleccionados y considerados como críticos o importantes, sino también en el juicio de los expertos acerca de el balance entre riesgos y beneficios, la coherencia con los valores y preferencias de los pacientes y la disponibilidad local y el uso de recursos y costos.

En el caso de estrategias diagnósticas, el uso del proceso propuesto por GRADE tiene limitaciones, por lo cual se exploró el uso de análisis formal de decisiones con estipulación explícita de probabilidades y utilidades, en el desarrollo de las recomendaciones específicamente en el caso de tamización de asfixia perinatal.

La fuerza de cada recomendación para el sistema GRADE depende de 4 factores: magnitud de la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia disponible, la certeza sobre los valores y preferencias de los pacientes y el uso de recursos asociado a las diferentes estrategias consideradas, como se describe en la tabla.

**Tabla. Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE.**

<b>Grupo de usuarios</b>	<b>Recomendación fuerte</b>	<b>Recomendación débil</b>
Pacientes	La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla.	Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles.
Trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requiere de debate y participación de varios grupos de interés.

Fuente: Traducido del manual de GRADE Profiler. (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

En los casos en que no existía evidencia suficiente o ésta era equívoca, se generaron recomendaciones por consenso de los expertos participantes en la fuerza de tarea.

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “Puntos de Buena Práctica”. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un Punto de Buena Práctica o era una recomendación que requería del soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación “No se debe vigilar la temperatura o los signos vitales de un prematuro estable, durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina” resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar que prescribir la

vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

#### 4.3.1.4.2.5. Preparación de la versión preliminar de la Guía

La fuerza de tarea de la GAI preparó el documento preliminar para posteriormente pasar a la etapa de socialización y revisión por pares.

#### 4.3.1.4.2.6. Armonización de las recomendaciones y evaluación por pares externos

Las recomendaciones generadas preliminarmente están firmemente fundamentadas en evidencia y en la percepción, por parte de la fuerza de tarea de que hacen más beneficio que daño, pero requieren de una validación por pares externos y de una legitimación, es decir de armonización con los intereses legítimos de la población blanco y de los usuarios, y se benefician de las observaciones que sobre factibilidad y aceptabilidad hagan los diferentes implicados.

Por estos motivos esta primera versión de las recomendaciones se somete a un proceso de evaluación de sus contenidos y de su validez aparente, por parte de personas externas al proceso de formulación de las recomendaciones. La primera etapa se surtió en la forma de presentación de las guías en un evento abierto, donde se realizaron comentarios y observaciones. La etapa complementaria consiste en la revisión por pares externos, designados por el grupo gestor (Minsalud y Colciencias).

La labor de armonización y consenso se centra primariamente en suplementar las consideraciones hechas para hacer las recomendaciones basadas en evidencia con aspectos semi-cuantitativos y cualitativos que incluyen:

- Pertinencia local:
  - Aplicabilidad local (generalizabilidad)
    - Aspectos relacionados con los pacientes
    - Aspectos relacionados con usuarios y/o IPS
    - Aspectos culturales
  - Factibilidad: tener los recursos necesarios para llevar a cabo las recomendaciones con adecuados niveles de desempeño:
    - Suficientes recursos humanos debidamente calificados
    - Recursos técnicos (equipos, instalaciones, etc.)
    - Recursos financieros (incluyendo sostenibilidad)



- Recursos administrativos (asignación apropiada y eficiente de recursos, control de gestión, etc.)
    - Factibilidad de control de calidad, monitorización, evaluación y ajuste.
  - Aceptabilidad por parte de todos los actores:
    - Gestores: apoyo político
    - Usuarios:
      - Validez aparente de las recomendaciones
      - Motivación y voluntad de cambiar prácticas
      - Conflictos de interés
      - Barreras para incorporar las recomendaciones
        - Carga de trabajo adicional
        - Soporte administrativo percibido
        - Entrenamiento y capacitación
    - Población blanco
      - Satisfacción de expectativas (necesidades percibidas)
      - Recomendaciones culturalmente apropiadas
      - Costeabilidad (costos directos no-médicos, costos indirectos)
      - Preferencias por desenlaces (valores sociales, calidad de vida)
- Equidad:
  - Perspectiva del gestor:
    - Mandato
    - Eficiencia
    - Costo de oportunidad de desarrollar las recomendaciones
    - Disparidades geográficas y poblacionales en la distribución y la carga de enfermedad
    - Disparidades geográficas y poblacionales en la disponibilidad de recursos
  - Perspectiva del usuario
    - Carga de trabajo y remuneración
    - Reconocimiento
    - Riesgos profesionales, incluyendo responsabilidad civil y penal
    - Distribución geográfica de recursos humanos
  - Población blanco
    - Aplicabilidad a grupos especiales, minorías y grupos vulnerables
    - Problemáticas culturales específicas en grupos especiales
    - Equidad en la oportunidad de acceso a las intervenciones
    - Soporte social

#### 4.3.1.4.2.7. Participación de los implicados

Las estrategias diseñadas para entablar comunicación entre los grupos de interés y un grupo ampliado de implicados fueron los procesos de socialización realizados durante el proceso de desarrollo de la guía. Las socializaciones consistieron en espacios de opinión abiertos en los que fueron presentados los avances de la GPC en diferentes puntos del proceso: alcances y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces y recomendaciones preliminares. Estos espacios fueron creados por el GDG por medio de reuniones presenciales y publicación de los documentos en la página Web del Ministerio de Salud y Protección Social (<http://www.minproteccionsocial.gov.co>); los actores implicados participaron o fueron convocados a participar en dichas socializaciones por medio de invitaciones directas (cartas, llamadas y/o correo electrónico) y a través de las páginas Web del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Alianza CINETS-[www.alianzacinet.org](http://www.alianzacinet.org)-(representantes de el ente gestor, grupos de interés, usuarios, población blanco, y del estamento académico).

Además de los procesos abiertos de socialización, la participación de los implicados de manera directa en el desarrollo de la guía se logró convocando tanto a usuarios como representantes de los estamentos académicos a ser parte del grupo de fuerza de tarea ampliada del GDG, que estuvo involucrado en todos los procesos de desarrollo. La población blanco estuvo directamente involucrada en el desarrollo de la guía por medio de la participación de representantes de los pacientes y sus asociaciones.

En resumen, el equipo desarrollador de la guía es un grupo multidisciplinario integrado por 4 subgrupos: a) expertos metodológicos, b) expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes -Pediatría y Neonatología-), c) representantes de los usuarios y d) representantes de los pacientes. Cada subgrupo desarrolló tareas específicas de acuerdo con su área de conocimiento o experiencia. Los integrantes del equipo recibieron capacitación básica en la elaboración de guías, y estandarización de definiciones, conceptos y métodos de generación de recomendaciones, por parte de los expertos metodológicos vinculados al proyecto.

Los resultados de cada etapa (formulación de preguntas y generación de recomendaciones), se sometieron a procesos de socialización y legitimación por pares y la comunidad.

En la etapa de formulación de preguntas, el resultado del trabajo del grupo desarrollador fue debatido en un foro público al que asistieron representantes del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social y Colciencias), de la Academia (programas de formación de pregrado y posgrado de Medicina y otras ciencias de la salud), de las asociaciones profesionales, y de agremiaciones y grupos de soporte de pacientes. Previo al debate se publicó el texto de las preguntas en la página web del Ministerio de Salud y se recibieron preguntas y sugerencias.

En paralelo se desarrollaron grupos focales integrados por los miembros del equipo desarrollador que actuaban en representación de usuarios (médicos, enfermeras y otras profesiones de la salud) y por pacientes (padres de recién nacidos hospitalizados, asociaciones de pacientes pediátricos con problemas específicos). Se les pidió su opinión acerca de la relevancia y claridad de las preguntas y se exploró hasta donde coincidían con las expectativas y valores de usuarios y pacientes. El proceso se documentó (videgrabaciones, grabaciones de voz, apuntes de campo) y se transcribió rigurosamente y las actas finales fueron aprobadas por los participantes. Además se les solicitó que, utilizando la metodología de GRADE para priorización de los desenlaces, realizaran un ordenamiento y priorización en tres categorías: desenlaces críticos, importantes y no críticos no importantes. Se utilizó una técnica formal de consenso llamada grupos nominales que reduce el riesgo de sesgos.

En la etapa de generación de recomendaciones se cumplieron tres pasos para asegurar la participación apropiada de todos los actores: a) generación de recomendación basada en evidencia, formulada por los expertos metodológicos y de contenidos, b) debate amplio en foro abierto (participaron todas las partes interesadas, aún con conflictos de interés), precedida por una publicación en la página web del Ministerio de Salud y usando los lineamientos metodológicos de las Conferencias de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA; y c) Talleres de validación de las versiones finales de las recomendaciones, adelantados con grupos extensos de usuarios (más de 30 participantes), agremiaciones profesionales y grupos asistenciales de la salud no médicos, padres de pacientes, agremiaciones y grupos de soporte de pacientes y público en general.

#### **4.4. Referencias Bibliográficas**

- (1) Field MJ. Criteria for Topic Selection. In: Field MJ, editor. Committee on Methods for Setting Priorities for Guidelines Development, Institute of Medicine. Setting Priorities for Clinical Practice Guidelines. 1 ed. Washington: National Academy of Sciences; 1995. p. 27-43.
- (2) Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995 August 16;274(7):570-4.
- (3) Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. In: Ruiz AJ, Morillo LE, editors. Epidemiología Clínica. Investigación Clínica Aplicada. 1 ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
- (4) Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. Int J Qual Health Care 2006 June;18(3):167-76.
- (5) Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y

en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Ministerio de la Protección Social de Colombia 2009 November 23; Available from: URL: [www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf](http://www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf)

- (6) Clark EG, Leavell HR. Preventive Medicine for the Doctor in His Community. 3 ed. New York: McGraw-Hill; 1965.
- (7) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008 April 26;336(7650):924-6.
- (8) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011 April;64(4):383-94.
- (9) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011 April;64(4):395-400.
- (10) Guías de Promoción de la Salud y prevención de enfermedades en la Salud Pública. [www.minproteccionsocial.gov.co](http://www.minproteccionsocial.gov.co) 2010; Available from: URL: [www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/NewsDetail.asp?ID=16159&IDCompany=3](http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/NewsDetail.asp?ID=16159&IDCompany=3)
- (11) The ADAPTE Collaboration. Resource toolkit for guideline adaptation . 1 ed. 2007.
- (12) New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz) 2007; Available from: URL: [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz)

## 5. Recomendaciones

### 5.1. Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido

#### 5.1.1. *Prevención: Preguntas 1 a 4 y Respuesta basada en evidencia (tomadas de la GAI del Prematuro)*

##### 5.1.1.1. Pregunta 1

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de corticosteroides para la maduración pulmonar, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina?

##### 5.1.1.1.1 Respuesta basada en evidencia

La administración antenatal de corticosteroides en embarazos entre el límite de la viabilidad y las 33 semanas de edad gestacional, con amenaza de parto prematuro es efectiva y segura para inducir maduración pulmonar fetal, disminuye la mortalidad perinatal y neonatal y la incidencia del SDR del recién nacido prematuro.

##### 5.1.1.2. Pregunta 2

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de betametasona comparado con dexametasona, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina y es más segura desde el punto de vista neurológico?

##### 5.1.1.2.1 Respuesta basada en evidencia

La evidencia indica que dexametasona y betametasona son equivalentes en efectividad y seguridad.

##### 5.1.1.3. Pregunta 3

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de un ciclo único comparado con ciclos repetidos de corticosteroides, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina y alteración del neurodesarrollo?

#### 5.1.1.1.3 Respuesta basada en evidencia

En caso de que no se pueda detener la amenaza de trabajo de parto prematuro, la administración de un segundo ciclo de corticosteroides antenatales 1 a 2 semanas después del ciclo original disminuye la incidencia de SDR del prematuro sin efectos adversos adicionales a los de un solo ciclo.

#### 5.1.1.4. Pregunta 4

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, desde que semana y hasta que semana de gestación está indicado el uso de esteroides para disminuir el riesgo de enfermedad de membrana hialina?

#### 5.1.1.1.4 Respuesta basada en evidencia

La totalidad de los embarazos prematuros entre el límite de la viabilidad y las 33 semanas de edad gestacional, con amenaza de parto prematuro se benefician del uso de corticoides antenatales. Se indican en diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, embarazos múltiples y patología obstétrica.

#### 5.1.1.1.5 Recomendaciones Preguntas 1 y 4

**1A.** En caso de amenaza de parto prematuro entre las semanas 26 y 34 de gestación se debe administrar corticoides antenatales a la madre, para promover la maduración pulmonar fetal y disminuir la mortalidad perinatal, la incidencia y severidad del SDR del prematuro y algunas complicaciones y secuelas, incluyendo hemorragia intraventricular.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta** ⊕⊕⊕

**1B.** Los beneficios para el prematuro superan los riesgos para madre e hijo, y por tanto se recomienda administrar corticoide antenatal en embarazos múltiples, ruptura prematura de membranas y patología obstétrica materna. En caso de intolerancia materna a la glucosa, puede llegar a necesitarse de terapia hipoglicemiante.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

**1C.** La probabilidad de supervivencia y la calidad de vida de los prematuros extremos (por debajo de la semana 26 de gestación) son muy bajas. Se recomienda explicar a la familia el pronóstico en estos partos muy inmaduros y discutir si se administra o no corticoides antenatales.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: no aplica (Opinión de expertos – juicio de valores)**

**1D.** Los fetos con más de 34 semanas no se benefician de la administración de corticoides antenatales y por tanto se recomienda no administrarlos en estas gestaciones.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕**

#### 5.1.1.1.6. Pregunta 2

**2.** Se prefiere el uso de la betametasona al de la dexametasona, pero ambas son opciones viables. La betametasona administrada en 2 dosis de 12 mg cada 24 horas y la dexametasona administrada en 4 dosis de 6 mg IM con un intervalo de 12 horas entre dosis.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖**

**Nota:** La razón por la que se prefiere betametasona es doble: en Colombia se ha utilizado tradicionalmente betametasona, y además es el único corticoesteroide en el cual se ha evaluado la efectividad y seguridad en tratamientos repetidos.

#### 5.1.1.1.7. Pregunta 3

**3.** Si después de la administración de un primer ciclo de corticoide antenatal no se produce el parto prematuro y persiste la amenaza de parto pretérmino, se recomienda administrar un segundo ciclo de betametasona al menos una semana después del primer ciclo y 24 horas antes del parto.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕**

#### 5.1.1.1.6 Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al equipo de salud, en particular al pediatra, neonatólogo o perinatólogo en su diálogo con el obstetra, para la correcta utilización de corticosteroides antenatales para la maduración pulmonar fetal desde el momento en que hay amenaza de parto prematuro o indicación materna o fetal de interrumpir prematuramente el embarazo entre las semanas 24 y 37 de edad gestacional para administrar

medicamentos antenatales que promuevan la maduración pulmonar, ya que la inmadurez del aparato respiratorio incide sobre la morbi-mortalidad del recién nacido prematuro.

#### 5.1.1.1.7 Fundamentación

El papel biofísico del surfactante está relacionado con sus propiedades tensoactivas gracias a las cuales disminuye la tensión superficial de la interfase aire-líquido en la pared alveolar, evitando el colapso alveolar al final de la espiración, aumentando la distensibilidad (complacencia) pulmonar y asegurando el establecimiento de la capacidad residual funcional con las primeras respiraciones del niño después del nacimiento. El surfactante también tiene otros papeles como son la regulación de la interdependencia de las unidades alveolares (propiedad antiadhesiva), su efecto antiedema que se opone a la exudación de proteínas séricas a la luz del alveolo, un efecto favorable sobre el aclaramiento mucociliar y modulador de las funciones de los macrófagos, además de sus propiedades citoprotectoras, antioxidantes y de control de la evaporación y la desecación.

Los dos componentes del surfactante pulmonar son los fosfolípidos, soporte bioquímico del poder tensoactivo y las proteínas específicas, cuya principal función es el transporte de los fosfolípidos hacia la interface aire-líquido en la superficie alveolar de tal manera que adopten una forma funcional activa. El surfactante es sintetizado por los neumocitos tipo II y se almacena en los cuerpos lamelares citoplasmáticos. Estos neumocitos tipo II se identifican a partir de la semana 22 de gestación y parecen ser capaces de producir surfactante desde este momento pero solamente a partir de las 28-30 semanas se identifican las inclusiones lamelares en el líquido amniótico. La síntesis y la secreción del surfactante están bajo la dependencia de un equilibrio entre las hormonas estimulantes como los glucocorticoides endógenos e inhibitorias como la insulina.

El sistema beta-adrenérgico también es esencial para el desarrollo normal del pulmón fetal y la transición neonatal, ya que estimula la liberación de surfactante alveolar y la absorción de líquido pulmonar. Los receptores beta-adrenérgicos aumentan durante la gestación en paralelo con el aumento endógeno de los glucocorticoides y desencadenan otros efectos bioquímicos fundamentales para la función pulmonar postnatal: la expresión y función de los canales apicales de sodio que en el epitelio alveolar facilitan la absorción del líquido pulmonar perinatal.

Los glucocorticosteroides endógenos son esenciales en el proceso normal del desarrollo pulmonar del feto. Son responsables de las modificaciones morfológicas y bioquímicas de los neumocitos tipo II. En estudios en humanos, las concentraciones de cortisol y de los corticoides del líquido amniótico, producidos principalmente por el feto, aumentan notablemente a medida que avanza la gestación y se correlacionan con el incremento en la relación lecitina/ esfingomielina en el líquido amniótico.



Los efectos principales de los corticosteroides son :

- La inducción de las células alveolares (neumocitos) de tipo II que aumenta la producción surfactante.
- El aumento de las proteínas A, B, C y D al igual que las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos.
- Favorecer el desarrollo estructural pulmonar, con incremento del volumen alveolar y mayor armonización de los alvéolos. El efecto de estos cambios en la maduración son un mejor intercambio de gases y una función respiratoria neonatal más eficiente.

La administración prenatal de corticoides exógenos acelera el efecto bioquímico endógeno de los corticosteroides y por consecuencia la producción de surfactante y la maduración pulmonar fetal. Atraviesan la placenta en sus formas biológicamente activas, con niveles en el feto, aproximadamente del 30% de los niveles maternos. Tienen actividad inmunosupresora débil y, esencialmente, ninguna actividad mineralocorticoide.

#### **5.1.1.1.8 Resumen de hallazgos en Guías de Práctica Clínica y relación con las recomendaciones**

Después de la tamización se identificó una guía que podría responder las preguntas de interés: *“Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality”* del colegio de ginecología y obstetricia del Reino Unido publicada en el 2010(1) fue sometida a la evaluación de calidad usando la herramienta AGREE II. Tres evaluadores de forma independiente evaluaron la guía, obteniendo buenos resultados en los dominios de más importancia como en el “rigor de la elaboración” (89%) y verificando que si respondía la pregunta de interés, por lo que fue considerada por el grupo evaluador como pertinente para contestar las preguntas.

La guía tiene como objetivo proveer información sobre el uso adecuado de los corticoides antenatales a las mujeres gestantes cuyos bebés tienen riesgo de complicaciones por un parto prematuro o una cesárea electiva pretérmino. No incluye revisión de la valoración de la predicción de un parto prematuro.

En cuanto a la aplicabilidad, el grupo desarrollador ofrece un proceso de monitoria y auditoría; sin embargo no tiene análisis de las implicaciones de las intervenciones sobre los costos, facilitadores y barreras y de las herramientas para llevar a cabo las recomendaciones.

#### 5.1.1.1.9 Resumen de hallazgos de actualización de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se identificó un metanálisis de la Colaboración Cochrane (2) en el cual se basó la guía ya mencionada para contestar la primera pregunta. Este contaba con 21 estudios que cumplían con los criterios de inclusión; 3885 mujeres gestantes y 4269 recién nacidos. Los autores concluyen que hay un claro beneficio con la administración de corticoesteroides antenatales para reducir la mortalidad neonatal (RR 0.69), síndrome de dificultad respiratoria neonatal (RR: 0.66) y hemorragia intraventricular (RR: 0.54). También se encontró un efecto positivo en la reducción de enterocolitis necrosante (RR: 0.46), soporte ventilatorio en ingreso a UCI (RR: 0.8) e infecciones sistémicas a las 48 horas de vida (RR: 0.56). Este mismo hizo una comparación indirecta entre dexametasona y betametasona, razón por la cual disminuye la fuerza de la evidencia en la cual reportaron menor incidencia de enfermedad de membrana hialina con la betametasona. Los estudios comparaban cada uno de los medicamentos con placebo, y posteriormente compararon los efectos (RR) de estas comparaciones.

De esta misma manera se encontró otro metanálisis Cochrane(3) en el que se hizo una comparación directa entre dexametasona y betametasona. Los autores no evidenciaron ninguna diferencia entre los dos medicamentos en la aparición de enfermedad de membrana hialina, sin embargo se resalta que la dexametasona disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular comparada con la betametasona. Cabe anotar que se menciona un estudio, en el cual el ingreso a UCIN fue significativamente mayor en el grupo de dexametasona comparado con el grupo de betametasona.

Adicionalmente, se actualizó la búsqueda de estas revisiones (ver tabla). Dentro de la búsqueda se encontró un estudio observacional(4), en el cual se reporta una disminución del riesgo de muerte neonatal con la Betametasona, con resultados similares entre los dos medicamentos con respecto a la hemorragia intraventricular.

Se encontraron adicionalmente dos estudios de cohorte histórica(5;6), el de Feldman et. al. comparando la dexametasona vs betametasona con respecto a la prevención de morbilidad; y el de Lee et. al. evaluando neurodesarrollo a los 18 y 22 meses. En el primer estudio se reporta una disminución en la incidencia de membrana hialina y displasia broncopulmonar con la Betametasona. En el segundo, se evidencia una menor proporción de compromiso neurológico, evaluado como parálisis cerebral, sordera y ceguera con la betametasona comparada con la dexametasona.

Si bien los estudios observacionales han mostrado una efectividad mejor de la betametasona vs dexametasona en disminuir mortalidad neonatal, enfermedad de membrana hialina y compromiso neurológico, hay un estudio aleatorizado de Elimian et. al.(7) , incluido en el metanálisis de Cochrane(3), que muestra disminución de la HIV en el grupo de dexametasona.

Para la tercera pregunta se encontró una actualización de una revisión sistemática de Cochrane(8), se evaluó la calidad de la misma, concluyendo que es de una calidad metodológica aceptable, y completa. Incluyeron 10 estudios (4730 mujeres y 5650 niños) con riesgo bajo o moderado de sesgo. La administración de al menos un segundo curso de corticoide (betametasona) 7 o más días después de la primera dosis y antes de llegar a 37 semanas redujo el riesgo de SDR (RR 0.83 IC95% 0.75-0.91), y de desenlaces graves (RR 0.84 IC95% 0.75 a 0.74) sin incrementar riesgos para la madre o el niño. Se identificaron dos títulos adicionales no incluidos en la revisión(9;10) que comentarios sobre la revisión Cochrane de Crowther y que no cambiaban la interpretación de los resultados.

Para contestar la cuarta pregunta, se actualizó la búsqueda del metanálisis de Roberts et. al. (2), con estudios primarios, utilizando los mismos criterios, en los que se hubiese evaluado la pregunta de investigación. Se encontró un estudio aleatorizado(11), en el que se evaluaba la efectividad de los corticosteroides prenatales para disminuir la EMH en embarazos de 34 a 36 semanas. En este estudio de buena calidad, al igual que en el metanálisis, no se demuestra que el uso de corticosteroides más allá de la semana 34 disminuya el riesgo de EMH ni de taquipnea transitoria del recién nacido (RR: 1.09 IC al 95% (0.72 a 1.66)).

#### **5.1.1.1.10 Requisitos estructurales**

Las recomendaciones no demandan ningún entorno de servicios de salud especial y de hecho han venido siendo implementadas en muchos servicios de obstetricia desde hace varios años. Los dos puntos clave son: 1) ofrecer un adecuado control prenatal y en el caso de sospecha de amenaza de parto prematuro la gestante debe tener acceso expedito a valoración obstétrica experta y que el obstetra utilice una estrategia estandarizada y válida para determinar que hay amenaza real de parto pretérmino espontáneo o interrupción médica prematura del embarazo y 2) que la información sobre si se administró corticoide antenatal, que dosis cuándo y por cuánto tiempo esté confiablemente disponible para el obstetra que valore subsecuentemente a la paciente y para el neonatólogo o pediatra que atienda al recién nacido prematuro.

#### **5.1.1.1.11 Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los riesgos para la madre y el niño son ampliamente superados por los beneficios de la maduración pulmonar anteparto. Los costos de la administración del medicamento son una fracción diminuta del costo de atención del trabajo de parto prematuro y del recién nacido pretérmino. De hecho el ahorro en costos de atención atribuible a la prevención o disminución de la severidad del SDR del prematuro es muy considerable (admisión y estancia en cuidados intensivos, surfactante pulmonar, ventilación mecánica, complicaciones y secuelas evitadas).

#### **5.1.1.1.12 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

No se documentó ningún conflicto con los valores y expectativas de los pacientes, ya que el medicamento es ampliamente conocido y seguro, y el balance riesgo-beneficio es evidente. Se resalta la necesidad de informar a los padres e involucrarlos en la decisión sobre el uso de maduración pulmonar en embarazos en el límite práctico de la viabilidad (en general menos de 26 semanas, puede variar según el desempeño y recursos de cada sistema local de salud y hospital), ya que la maduración pulmonar en estos fetos tan inmaduros (que usualmente fallecen en el período perinatal) podría asociarse con supervivencia adicional muy corta, con muy mala calidad de vida, y muy graves secuelas.

#### **5.1.1.1.13 Implicaciones sobre los recursos**

Las recomendaciones hechas en principio forman parte de la buena práctica obstétrica previamente implantada en el país, y solamente hacen precisiones sobre uso, dosis y medicación. No tienen porqué consumir recursos adicionales y por el contrario, su cumplimiento debe producir considerables ahorros.

#### **5.1.1.1.14 Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica, se encuentra disponible, , particularmente en la medida que se acumule más evidencia experimental en la comparación entre dexametasona y el uso de cursos repetidos.

#### **5.1.1.1.15 Recomendaciones para investigación**

El GDG considera que es deseable conocer con mayor certeza cuál es la mejor opción entre dexametasona o betametasona para prevenir la enfermedad de membrana hialina en recién nacidos prematuros.

#### **5.1.1.1.16 Indicadores de adherencia sugeridos**

Proporción de prematuros de menos de 34 semanas de edad gestacional cuyas madres recibieron al menos 1 dosis antenatal de corticoide (debe incluir nacidos vivos y óbitos).

#### **5.1.1.1.17 Referencias**

- (1) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. NGC:008283. 2010.
- (2) Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). Cochrane Database Syst Rev 2006;(3).

- (3) Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006764.
- (4) Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006 May;117(5):1503-10.
- (5) Feldman DM, Carbone J, Belden L, Borgida AF, Herson V. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2007 September;197(3):284.
- (6) Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008 February;121(2):289-96.
- (7) Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007 July;110(1):26-30.
- (8) Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat dose prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth: The cochrane review. *J Paediatr Child Health* 2011;47:29-30.
- (9) McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol* 2011.
- (10) Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2011;90:719-27.
- (11) Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696.

## 5.1.2 Diagnóstico

### 5.1.2.1 Pregunta 5

#### 5.1.2.1.1 Pregunta

¿En RN prematuros cuál es la sensibilidad y la especificidad de la radiografía de tórax, gases arteriales y la escala de disnea de Silverman para el diagnóstico de SDR comparada con el diagnóstico clínico?

#### 5.1.2.1.2 Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia del uso de pruebas diagnósticas para el diagnóstico de SDR.

#### 5.1.2.1.3 Recomendación

**5.A.** Se recomienda hacer el diagnóstico de SDR en el recién nacido basado en los antecedentes perinatales y la evolución clínica.

##### Recomendación débil a favor de la intervención

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖ , **recomendación basada en opinión de expertos.**

**5.B.** Se recomienda NO retrasar la iniciación del tratamiento en espera de confirmar el diagnóstico radiográfica y/o gasométricamente.

##### Recomendación débil a favor de la intervención (no retrasar iniciación de tratamiento ante sospecha clínica)

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖, **recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 5.1.2.1.4 Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, al pediatra o neonatólogo en el diagnóstico de SDR y decisión de iniciar tratamiento. Estas recomendaciones también son de utilidad para la formulación de políticas y protocolos de manejo institucionales en unidades de recién nacidos que atienden prematuros.

#### 5.1.2.1.5 Fundamentación

En 1959 Avery y Mead demostraron que la deficiencia de surfactante alveolar es el principal factor en la fisiopatología del SDR (1). El surfactante es una mezcla de fosfolípidos y proteínas producido por los neumocitos tipo II a partir de la semana 24 a 28, su función consiste en disminuir la tensión superficial

en el alveolo, previniendo su colapso. En ausencia de surfactante, los espacios aéreos pequeños se colapsan, disminuye la capacidad residual funcional, lo cual favorece la hipoventilación e hipoxia, haciendo que la perfusión tisular parenquimatosa del pulmón sea deficiente, agravando la enfermedad, porque se produce más compromiso de la producción del surfactante. El SDR se complica aún más por los músculos respiratorios relativamente débiles y la pared torácica irregular de los prematuros, lo cual afecta la ventilación alveolar. La disminución de la oxigenación y la acidosis metabólica contribuyen al aumento de la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP), lo cual hace que se presente un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso, foramen oval e intrapulmonar, produciendo una alteración en la ventilación-perfusión agravando aún más la hipoxemia.

Entre los factores de riesgo para presentar el SDR están la prematuridad, sexo masculino, predisposición familiar, intervención cesárea sin trabajo de parto, asfixia perinatal, corioamnionitis, hidropesía, y ser hijo de madre diabética, entre otros. Son factores que disminuyen el riesgo el estrés intrauterino crónico (ruptura prolongada de membranas, hipertensión materna, uso de narcóticos, retardo del crecimiento intrauterino o pequeño para la edad gestacional), los corticosteroides, la hormona tiroidea y agentes tocolíticos.

La incidencia de esta patología se incrementa entre más baja sea la edad gestacional, en el EuroNeoStat del 2006 (2) se presentan incidencias en el grupo gestacional de 23-25 semanas de 91 %, entre 26-27 semanas del 88 %, entre 28 a 29 semanas de 74 % y entre 30-31 semanas del 52 %.

El SDR generalmente se manifiesta con dificultad respiratoria progresiva (aleteo nasal, taquipnea, quejido, retracciones torácicas y cianosis) desde el nacimiento o en las primeras horas de vida, que persiste 48 a 96 horas de vida (3). A la auscultación se encuentra disminución del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, esta hipoventilación es secundaria a las microatelectasias diseminadas y puede ser notoria a pesar del gran esfuerzo inspiratorio que hace el niño. El aumento de los requerimientos de oxígeno y la necesidad de asistencia se producen rápidamente en las primeras 24 horas de vida y continúan durante varios días. El curso clínico depende de la gravedad de SDR, el peso, la edad gestacional y la madurez del niño al nacer. El SDR sin complicaciones, generalmente se observa en los niños más maduros, la recuperación se produce durante varios días, y los niños generalmente ya no necesitan oxígeno o asistencia respiratoria después de la primera semana de vida. La mayoría de los neonatos prematuros están en mayor riesgo de SDR grave y con frecuencia desarrollan complicaciones, como la hemorragia intraventricular (HIV), ductus arterioso permeable (DAP), fugas de aire y la infección, que contribuyen a la necesidad prolongada de oxígeno y soporte ventilatorio.

La escala de Silverman-Andersen descrita en 1956 (4), evalúa el grado de dificultad respiratoria, calificando con 0, 1, 2, los siguientes signos: movimientos toraco-abdominales, tiraje intercostal,

retracción xifoidea, aleteo nasal y quejido espiratorio, los cuales se califican de 0 a 2, siendo la puntuación más baja de mejor pronóstico.

	0	1	2
<b>ALETEO NASAL</b>	<b>NO HAY</b>	<b>DISCRETO</b>	<b>ACENTUADO</b>
<b>TIRO INTERCOSTAL</b>	<b>NO HAY</b>	<b>DISCRETO HUNDIMIENTO</b>	<b>HUNDIMIENTO O ACENTUADO</b>
<b>TIRO XIFOIDEO</b>	<b>NO HAY</b>	<b>DISCRETO</b>	<b>ACENTUADO</b>
<b>TÓRAX ABDOMEN</b>	<b>SINCRÓNICOS</b>	<b>MOVIMIENTOS ARITMICOS CON RITMO TEMPORAL</b>	<b>DISOCIADOS</b>
<b>QUEJIDO ESPIRATORIO</b>	<b>NO HAY</b>	<b>AUDIBLE CON ESTETOSCOPIO</b>	<b>AUDIBLE A DISTANCIA</b>

Los hallazgos radiográficos típicos del SDR son un patrón reticulonodular uniforme con aspecto de “vidrio esmerilado”, acompañado por broncograma aéreo y disminución del volumen pulmonar. El patrón radiográfico es variable y puede no reflejar el grado de compromiso respiratorio (5,6). Cuando la enfermedad es muy severa, en las radiografías se encuentran los pulmones blancos (secundario a edema, atelectasia y hemorragia alveolar).

En los gases arteriales se encuentra acidosis respiratoria e hipoxemia. La definición de la Vermont Oxford Neonatal requiere que adicionalmente se presente:  $PaO_2 < 50$  mm Hg sin oxígeno suplementario, cianosis central o necesidad de oxígeno para mantener  $PaO_2 > 50$  mm (7).

#### 5.1.2.1.6 Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No se encontró evidencia de ensayos clínicos, ni estudios observacionales que evalúen las pruebas diagnósticas de SDR y la decisión de iniciar tratamiento. Sin embargo, con base a la definición de SDR y de decisión de intervención utilizada en los diferentes ensayos clínicos que se evaluaron en la realización de esta guía, en la práctica clínica y con el consenso de expertos, se hace la recomendación.

#### 5.1.2.1.7 Requisitos estructurales

Para esta recomendación solo se requiere de personal entrenado en los hallazgos clínicos que se presentan en el SDR del recién nacido. Podría ser aplicable en cualquier nivel de atención, pero en aquellos recién nacidos que se necesite intervención se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica, así



como del suministro de surfactante. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado y con monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.1.2.1.8 Consideraciones de beneficios y riesgos**

Es superior el beneficio de hacer un diagnóstico oportuno para definir iniciar tratamiento de forma precoz en los casos de SDR sobre los riesgos que se pueden correr al hacer un diagnóstico falso positivo.

#### **5.1.2.1.9 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

En la socialización con los padres ellos refieren que si se requieren exámenes para definir el diagnóstico se deben hacer, pero que si estos no son necesarios para definir un tratamiento entonces no realizarlos.

#### **5.1.2.1.10 Implicaciones sobre los recursos**

Para esta recomendación se cuenta con los recursos necesarios en el nivel I, II y III de atención, en los cuales se puede hacer el diagnóstico de SDR en el recién nacido.

#### **5.1.2.1.11 Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si se encuentra disponible nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

#### **5.1.2.1.12 Recomendaciones para investigación**

Estudios de pruebas diagnósticas que permitan evaluar las propiedades de la radiografía de tórax y gases sanguíneos en el diagnóstico de SDR y decisión de definir el inicio de tratamiento.

#### **5.1.2.1.13 Indicadores de adherencia sugeridos**

No aplica.

### **5.1.3 Tratamiento**

### 5.1.3.1 **Pregunta 6**

#### 5.1.4.1.1. **Pregunta 6a**

¿Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR y otros desenlaces respiratorios como la presencia de displasia broncopulmonar (DBP) y en las fugas, comparado con su no uso en recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?

#### 5.1.4.1.2. **Pregunta 6 b.**

¿Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR y otros desenlaces respiratorios como la presencia de displasia broncopulmonar (DBP) y en las fugas, comparado con su uso como rescate en recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?

#### 5.1.4.1.3. **Respuesta basada en evidencia**

Se encontró evidencia que sugiere que el uso profiláctico de surfactante disminuye de forma significativa el riesgo de neumotórax, mortalidad neonatal y enfisema pulmonar.

Se encontró evidencia de estudios recientes que reflejan la práctica actual respecto al uso de corticoides prenatales y la estabilización del RN al nacer con CPAP nasal, la evidencia muestra que la administración de surfactante profiláctico no presenta una ventaja adicional comparada con el tratamiento selectivo de rescate temprano después de un corto periodo de estabilización temprana con CPAP, en la prevención de la DBP y muerte.

#### 5.1.4.1.4. **Recomendación:**

**6.1.** En los recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales y que son estabilizados tempranamente (desde sala de partos) con CPAP, se recomienda NO administrar surfactante pulmonar profiláctico.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención (uso profiláctico de surfactante pulmonar)**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

**6.2.** Se recomienda aplicar surfactante pulmonar luego del inicio de los síntomas de dificultad respiratoria como rescate temprano (primeras 2 horas de vida).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

#### 5.1.4.1.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra o neonatólogo en el manejo del RN prematuro con riesgo de presentar SDR o que presenta síntomas iniciales. Estas recomendaciones también son de utilidad para la formulación de políticas y protocolos de manejo institucional en unidades de recién nacidos que atienden prematuros.

#### 5.1.4.1.6. Fundamentación

El surfactante pulmonar es un complejo lipídico y proteico que estabiliza las unidades respiratorias (alveolos) encargadas del intercambio gaseoso, reduce la tensión superficial dentro del alveolo, evitando el colapso durante la espiración (8). Está compuesto por fosfolípidos (80 %), lípidos neutros (principalmente colesterol 8-10 %) y proteínas (10-12 %, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). Las SP-A y SP-D son hidrofílicas y juegan un rol en la defensa de patógenos inhalados, también regulan la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial. Las SP-B, SP-C son hidrofóbicas, la SP-B promueve la absorción de los fosfolípidos e induce su inserción dentro de la monocapa y la SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar.

La terapia con surfactante exógeno ha sido el pilar del tratamiento del SDR, ha revolucionado el cuidado respiratorio en las últimas dos décadas. Adecuada ventilación y oxigenación debe ser establecida tan pronto como sea posible después de su aplicación. Los efectos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

La administración de surfactante se hace profiláctico antes de la aparición de los síntomas (antes de los 15 minutos de vida) o de rescate (entre 1,5 y 7,5 horas) (9). Si no se aplica de forma profiláctica, la primera dosis debe ser aplicada lo más rápido posible.

Las fugas de aire o neumotórax se presentan en los RN prematuros con SDR, la terapia con surfactante ha disminuido notoriamente la incidencia de las mismas (10).

La DBP es una enfermedad multifactorial, se presenta principalmente en pacientes con factores de riesgo como la inmadurez pulmonar, la hiperoxia, el baro-volutrauma, la inflamación secundaria a la infección y, recientemente, se ha descrito que la susceptibilidad genética puede ser otro factor (11,12). En las últimas décadas, con la introducción del uso de corticoides antenatales, surfactante pulmonar exógeno y de nuevos modos de asistencia ventilatoria mecánica; junto con estrategias ventilatorias más conservadoras o gentiles, ha habido un aumento en la supervivencia de RNPT de menor peso (< 1000 g) y edad gestacional (<28 sem). A pesar de esto, la incidencia de la DBP no ha disminuido, ya que la prematuridad es quizás el principal factor asociado a su desarrollo (13).

#### 5.1.4.1.7. Resumen de hallazgos

Para la pregunta a, se encontró una revisión sistemática de la literatura RSL (14), en la cual se comparaba la administración profiláctica de surfactante sintético versus aire ambiente o inyección intratraqueal de solución salina en recién nacidos prematuros con o sin evidencia de deficiencia de surfactante entre los 500-1350 gramos.

Es una revisión sistemática de literatura de experimentos clínicos aleatorios. Con bajo riesgo de sesgo. Actualizada por última vez en 2010 por los mismos autores sin cambiar conclusiones.

Los desenlaces primarios fueron: mortalidad neonatal, (< 28 días de vida) por cualquier causa, mortalidad antes del alta, displasia broncopulmonar (oxígeno suplementario a los 28-30 días de vida), enfermedad pulmonar crónica (uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual), displasia broncopulmonar o muerte a los 28-30 días de edad y enfermedad crónica pulmonar o muerte (uso de oxígeno suplementario o muerte a las 36 semanas de edad posmenstrual). Otros desenlaces evaluados: Neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente, sepsis bacteriana, sepsis fúngica, enterocolitis necrozante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, re-hospitalización, parálisis cerebral, trastornos en el neurodesarrollo.

Se seleccionaron siete ensayos clínicos en la RSL. El metanálisis sugiere que el uso profiláctico de surfactante libre de proteína disminuye de forma significativa el riesgo de neumotórax, mortalidad neonatal y enfisema pulmonar. No hubo impacto en la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrozante, displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro. No obstante el uso profiláctico de surfactante pulmonar pudiera inducir un aumento en el ductus arterioso persistente y en la hemorragia pulmonar.

Para la pregunta b, se encontró una RSL en Cochrane (15), en la cual se evaluó la aplicación de surfactante profiláctico versus de rescate definidas así: administración profiláctica de surfactante (estrategia que requería intubación y administración de un bolo de surfactante inmediatamente después del nacimiento ya fuera después de primera respiración o luego de leve reanimación).

Surfactante selectivo definido como administración de surfactante una vez el recién nacido tuviera signos de SDR (terapia de rescate). Recién nacidos prematuros con o sin evidencia de síndrome de dificultad respiratoria.

Los desenlaces primarios fueron: mortalidad neonatal, (< 28 días de vida) por cualquier causa, mortalidad antes del alta, displasia broncopulmonar (oxígeno suplementario a los 28-30 días de vida), enfermedad pulmonar crónica (uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual), displasia broncopulmonar o muerte a los 28-30 días de edad y enfermedad crónica pulmonar o muerte (uso de oxígeno suplementario o muerte a las 36 semanas de edad posmenstrual). Otros desenlaces evaluados: fugas aéreas (neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y neumomediastino), hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente (tratado con inhibidor de ciclo-oxigenasa o cirugía), sepsis bacteriana, sepsis fúngica, enterocolitis necrotizante (estadio  $\geq 2$ ), hemorragia intraventricular (grado III-IV), leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro (todos los estados y severidad), parálisis cerebral, trastornos en el neurodesarrollo a los dos años de edad corregida (rango entre 18 y 28 meses).

Se seleccionaron once estudios, nueve de ellos sin uso rutinario de CPAP en el grupo de surfactante de rescate. En los estudios realizados en los años 90, antes del uso diseminado de corticoides prenatales y CPAP nasal precoz, la administración de surfactante profiláctico en los RNPT en riesgo de SDR comparado con el uso de rescate en RNPT con SDR establecido, demostró mejoría en los desenlaces clínicos, principalmente disminución en el riesgo de neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y mortalidad. Sin embargo, en los estudios recientes, en los cuales se refleja la práctica actual de utilización de corticoides prenatales y la estabilización al nacimiento con CPAP nasal, no muestran esas diferencias y, por el contrario, muestran menos riesgo de DBP o muerte cuando se utiliza el surfactante de rescate, luego de estabilización en CPAP temprano. Se deben tener en cuenta los sesgos de los estudios incluidos en los que se encontraron riesgos basales diferentes en las poblaciones estudiadas y lo que los expertos consideran como profilaxis es diferente a la considerada por los estudios.

#### 5.1.4.1.8. **Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

La evidencia existente acerca del efecto del uso profiláctico de surfactante sobre los desenlaces críticos: muerte neonatal, displasia broncopulmonar, neumotórax y enfisema pulmonar es de baja calidad por el

riesgo de sesgo en los estudios que la reportan por considerar poblaciones con riesgos basales diferentes. Adicionalmente lo que los expertos definen como profilaxis (antes de que se presente el SDR) es diferente al tipo de profilaxis usada en los estudios de la RSL.

Hay evidencia de moderada calidad del efecto de surfactante profiláctico para la prevención de desenlaces críticos como mortalidad neonatal, neumotórax y enfisema pulmonar intersticial.

En la práctica actual la evidencia muestra que la administración de surfactante profiláctico no da una ventaja adicional comparada con el tratamiento selectivo de rescate temprano después de un corto periodo de estabilización temprana con CPAP, en la prevención de la DBP y muerte.

#### **5.1.4.1.9. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica, así como del suministro de surfactante. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado y de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.1.4.1.10. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de recibir surfactante profiláctico se relacionan con su aplicación en recién nacidos con riesgo de presentar SDR, evita que se presenten los síntomas, sin embargo se le aplicaría a neonatos que no lo requerirían con implicaciones en los costos y los riesgos de exponer a un recién nacido a un medicamento con efectos secundarios como son la hemorragia pulmonar, la necesidad de intubación endotraqueal para su aplicación con los efectos hemodinámicos inherentes al procedimiento y el riesgo potencial de efectos inmunológicos en el caso de los surfactantes de origen animal.

#### **5.1.4.1.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren esperar la aparición de sintomatología antes de la aplicación del Surfactante, ya que si se aplica el surfactante profiláctico, muchos de los recién nacidos no van a presentar SDR y sin necesidad se les habría realizado un procedimiento con los riesgos que implica.

#### **5.1.4.1.12. Implicaciones sobre los recursos**

Las unidades de cuidado intensivo neonatal cuentan con los recursos para la administración de Surfactante, el cual es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.1.4.1.13. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, por si se encuentra disponible nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.1.14. Recomendaciones para investigación

Se requiere evaluar la administración profiláctica versus el rescate con surfactantes sintéticos.

#### 5.1.4.1.15. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros de menos de 1000 g al nacer con CPAP que reciben surfactante profiláctico (idealmente 0)

### 5.1.4.2. Pregunta 7

#### 5.1.4.2.1. Pregunta

¿En RNPT la profilaxis con CPAP más surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP solo?

#### 5.1.4.2.2. Respuesta basada en evidencia

Se encontró evidencia de que el uso de CPAP nasal temprano mostró reducción en el número de RNPT que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante pulmonar. No existieron diferencias entre el uso de CPAP más surfactante comparado con CPAP solo sobre los desenlaces críticos.

#### 5.1.4.2.3. Recomendación:

**7.** El uso profiláctico de CPAP solo, es equivalente en efectividad al de CPAP más surfactante pulmonar en recién nacidos menores de 30 semanas de gestación con alto riesgo de desarrollar SDR. Dado que la adición de surfactante pulmonar no añade efectividad, se recomienda el uso de CPAP solo.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕**

#### 5.1.4.2.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, al pediatra o neonatólogo en el manejo del RN prematuro con riesgo de presentar SDR. Estas recomendaciones también son de utilidad para la formulación de políticas y protocolos de manejo institucionales en unidades de recién nacidos que atienden prematuros.

#### 5.1.4.2.5. Fundamentación

El surfactante pulmonar es crucial en el manejo temprano del SDR, y su administración en las primeras horas después del nacimiento está asociada con una reducción de la morbilidad debida al SDR (15). Sin embargo, aún se discute cuál es el momento más apropiado para administrar el surfactante: al inicio de los primeros síntomas de dificultad respiratoria (surfactante temprano), en forma profiláctica a todo recién nacido prematuro que se considere en riesgo de SDR (surfactante profiláctico), o como terapia una vez se ha establecido el SDR (surfactante tardío, de rescate o de tratamiento). Si bien las administraciones profiláctica y temprana han mostrado reducir el riesgo de neumotórax, de enfisema pulmonar intersticial, de enfermedad pulmonar crónica y de mortalidad neonatal en comparación con el uso tardío de surfactante que se inicia como tratamiento del SDR ya establecido (16-18), el alto costo de la estrategia profiláctica para los sistemas de salud puede limitar su adopción en países de bajos ingresos.

La introducción de la presión positiva continua de la vía aérea o CPAP en 1971, mejoró el tratamiento del SDR (19). Con la aplicación temprana de CPAP bien sea con *prongs nasales* o máscara puede retardarse o detenerse la presentación del SDR, demorando o evitando la necesidad de ventilación mecánica (20).

El uso de CPAP tiene varios efectos: aumento de la capacidad residual funcional (CRF), estabilidad de la vía aérea superior, reducción de la apnea obstructiva, estabilización de la pared torácica y la reducción de su distorsión. Adicionalmente se ha descrito su utilidad al promover la liberación del surfactante y disminuir su consumo. Sin embargo, con una presión excesiva se ha asociado a una mayor incidencia de fugas. La estabilización de pacientes menores de 30 semanas con CPAP nasal y posteriormente, tratamiento de rescate con surfactante mejoran significativamente la oxigenación y reducen la necesidad posterior de ventilación mecánica (21).

El recién nacido con SDR frecuentemente requiere de soporte ventilatorio para tratar la hipoxemia y la hipercapnia asociadas con el SDR, por lo que se han estudiado varias estrategias de ventilación mecánica, así como estrategias basadas en técnicas de soporte no invasivas para minimizar los riesgos de daño del parénquima pulmonar, el trauma asociado al ventilador (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial) y la toxicidad por oxígeno (16). La aplicación del CPAP nasal como estrategia de



soporte no invasiva se ha descrito como un sistema simple y poco costoso, que ha mostrado ser efectivo en el manejo del SDR no complicado (22). Debido a sus potenciales beneficios, esta es una alternativa muy atractiva para la profilaxis del SDR en los recién nacidos prematuros.

#### 5.1.4.2.6. Resumen de la información disponible

En la búsqueda de la evidencia se encontraron dos ensayos clínicos. El primero (23) es un experimento clínico aleatorio de tres ramas con asignación aleatoria en RNPT entre 26 y 30 semanas cumplidas, realizado por la Vermont Oxford Network entre septiembre de 2003 y marzo de 2009. Las intervenciones evaluadas fueron:

1. Surfactante profiláctico (SP): RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante y luego fueron estabilizados en ventilación mecánica por al menos seis horas después de las cuales eran extubados y pasados a CPAP.
2. Intubación-surfactante-extubación (ISPE): los RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante. Los RNP que requerían una  $FiO_2 < 0,6$  sin signos de estrés respiratorio o apnea fueron extubados y puestos en CPAP nasal dentro de los 15 a 30 minutos después de la aplicación del surfactante.
3. CPAP nasal (CPAP): los RN fueron puestos en CPAP nasal dentro de los primeros 15 minutos de vida e intubados únicamente si cumplían criterios de estrés respiratorio ( $pCO_2 > 65$  mmHg; necesidad de  $FiO_2 > 0,40$  para mantener una  $SaO_2$  entre 86-94 %) o apnea. Al comparar las estrategias CPAP con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en los desenlaces neumotórax, hemorragia pulmonar, o en el desenlace combinado “muerte o DBP”.

El desenlace primario evaluado fue muerte y DBP, los desenlaces secundarios: Neumotórax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular y sepsis.

En total ingresaron 301 RNPT de 26 0/7-27 6/7 semanas de gestación y 347 de 28 0/7-29 6/7 semanas de gestación. Al comparar las estrategias CPAP con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en los desenlaces neumotórax, hemorragia pulmonar, o en el desenlace combinado “muerte o DBP”.

El uso de CPAP nasal temprano sí mostró reducción del número de recién nacidos pretérmino (RNPT) que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante.

El segundo (24) es un experimento clínico abierto multicéntrico. Asignación aleatoria por central telefónica en bloques. Estratificación por edad gestacional entre las 25-26 semanas y entre las 27-28

semanas. El desenlace primario evaluado fue la necesidad de ventilación mecánica en los primeros cinco días de vida. Se llegaba al desenlace primario si el RN no había podido ser extubado en la primera hora luego de la administración de surfactante o si llenaba criterios de fracaso de nCPAP luego de la extubación ( $FiO_2 > 0,4$  en CPAP para mantener una saturación de oxígeno de 85-92 % por lo menos por 30 minutos, apnea definida como  $> 4$  episodios por hora o que requiriera ventilación con presión positiva, acidosis respiratoria definida como  $PCO_2 > 65$  mm Hg (8.5 kPa) y  $pH < 7,2$ . Los desenlaces secundarios: muerte, supervivencia con oxígeno o en soporte respiratorio a los 28 días de vida o edad gestacional de 36 semanas de gestación, displasia broncopulmonar, fugas, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, PDA, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular, sepsis, duración de la hospitalización, duración total de la ventilación mecánica y uso de esteroides antenatales. A los recién nacidos con edad gestacional entre las 25 y las 28 6/7 semanas se les administró surfactante profiláctico (Poractant alfa 200 mg/kg) seguido de nCPAP versus nCPAP (con surfactante de rescate selectivo según la evolución). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de ventilación mecánica en los primeros cinco días entre el grupo de surfactante profiláctico seguido de nCPAP (31.4 %) vs nCPAP solo (33 %) (RR=0.95 95 %CI (0.64-1.41). No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces secundarios evaluados. (Intervalos de confianza muy amplios para el desenlace de neumotórax y hemorragia pulmonar y enfisema pulmonar intersticial.)

#### 5.1.4.2.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En la evidencia evaluada el uso de CPAP nasal temprano mostró reducción del número de RNPT que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el uso de CPAP + surfactante comparado con CPAP solo sobre los desenlaces críticos de neumotórax, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular y en el desenlace combinado “muerte o DBP”. La calidad de la evidencia es alta con poco riesgo de sesgo en los estudios evaluados.

Adicional a la evidencia clínica, se planteó un análisis económico que complementará la recomendación. El objetivo del estudio fue determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad de dos alternativas de profilaxis del Síndrome de Dificultad Respiratoria (CPAPn y CPAPn + surfactante) en recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas, comparadas con la estrategia usual que no incluye profilaxis. Para esta evaluación *de novo* se planteó un árbol de decisiones que simula la evolución de recién nacidos prematuros de 27 a 31 semanas de gestación que pueden recibir o no alguna estrategia de profilaxis, y que pueden presentar Síndrome de Dificultad Respiratoria y otros desenlaces como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o muerte.

La información sobre efectividad se extrajo de ensayos clínicos identificados en el proceso de elaboración de recomendaciones. Para determinar los costos, se construyó un caso típico a partir de la revisión de guías y protocolos, el cual fue validado por los expertos temáticos. Para valorar los recursos consumidos se empleó el Manual Tarifario del ISS y los datos del SISMED disponibles en el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos para evaluar el impacto de cambios en la efectividad y los costos sobre la decisión.

Los resultados del estudio indican que la estrategia de CPAPn es una alternativa altamente costo efectiva, e incluso dominante en la mayoría de escenarios, en comparación con la estrategia de no profilaxis y con la estrategia de CPAPn + surfactante. En el caso base, la profilaxis con CPAPn implica unos costos esperados de \$3 145 439 por paciente y se esperan cuatro muertes por 1000 nacidos vivos, mientras con las alternativas de CPAPn + surfactante y no profilaxis los costos ascienden a \$3 433 427 y \$5 106 179 y se presentan 7 y 9 muertes por 1000 nacidos vivos respectivamente. En el análisis de sensibilidad probabilístico se encuentra que con una disposición a pagar por muerte evitada superior a 20 millones de pesos, la probabilidad de que la profilaxis con CPAPn sea costo efectiva es del 90 %. La estrategia de no profilaxis siempre se encuentra dominada por las dos estrategias de profilaxis, tanto en el caso base como en los análisis de sensibilidad.

#### 5.1.4.2.8. **Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica, así como del suministro de surfactante. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo según las normas actuales de habilitación.

#### 5.1.4.2.9. **Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de recibir CPAP profiláctico, con o sin surfactante antes del inicio del SDR es facilitar el reclutamiento alveolar, favorecer la salida del líquido alveolar como parte de la adaptación al nacimiento, así como de la liberación de surfactante. Los riesgos son la posibilidad de presentar neumotórax secundario a recibir una presión positiva continua, así como de trauma nasal directo por los *prongs*.

#### 5.1.4.2.10. **Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres referieron que como los resultados en los recién nacidos son similares con la aplicación del CPAPn solo y el CPAPn más surfactante, ellos prefieren la estrategia menos invasiva, o sea en la que no

hay que realizar intubación en el recién nacido para la aplicación del surfactante, por los riesgos inherentes a esta.

#### 5.1.4.2.11. **Implicaciones sobre los recursos**

Las unidades de cuidado intensivo neonatal deben contar con los equipos necesarios para la aplicación del CPAP y administración de surfactante, el cual es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.1.4.2.12. **Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por si hay nueva evidencia disponible que conteste esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.2.13. **Recomendaciones para investigación**

El Grupo Desarrollador de la Guía y los expertos temáticos consideran que por el momento no hay recomendaciones de investigación.

#### 5.1.4.2.14. **Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de RNPT de menores de 31 semanas que reciben CPAPn profiláctico. Porcentaje de estos recién nacidos que no requiere surfactante y ventilación de rescate.

### 5.1.4.3. **Pregunta 8**

#### 5.1.4.3.1. **Pregunta**

¿En RNPT con SDR, el uso de surfactante pulmonar disminuye la severidad del SDR comparado con el uso de CPAP?

#### 5.1.4.3.2. **Respuesta basada en la evidencia**

No se encontraron estudios que comparen directamente la aplicación individual de surfactante con el uso de CPAP nasal para el tratamiento del SDR.

Se encontró evidencia que apoya la aplicación temprana de surfactante (ante la aparición de los primeros síntomas de síndrome de dificultad respiratoria) seguido de extubación a CPAP nasal en el

tratamiento del RNP, con el fin de disminuir la frecuencia de desenlaces importantes como necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de dosis adicionales de surfactante pulmonar o necesidad de surfactante pulmonar de rescate y la incidencia de neumotórax u otros síndromes de escape de aire.

#### 5.1.4.3.3. **Recomendación**

**8.** En el manejo del recién nacido prematuro que presenta signos de síndrome de dificultad respiratoria, se recomienda la estabilización con CPAP nasal, seguida de la administración temprana de surfactante y extubación a CPAP nasal.

#### **Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta** ⊕⊕⊕

#### 5.1.4.3.4. **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en el manejo del RN prematuro con SDR. Estas recomendaciones también son de utilidad para la formulación de políticas y protocolos de manejo institucionales en unidades de recién nacidos que atienden prematuros.

#### 5.1.4.3.5. **Fundamentación**

Entre los trastornos respiratorios más frecuentes en el recién nacido (RN) está el Síndrome de Dificultad Respiratoria, también conocido como enfermedad de membrana hialina, cuya incidencia y gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional. En RN prematuros, menores de 32 semanas de gestación, se han reportado incidencias de 40 a 50 %.

La introducción de nuevas intervenciones terapéuticas como el uso de corticoesteroides prenatales para inducir la maduración pulmonar fetal, la terapia de reemplazo con aplicación de surfactante pulmonar, el desarrollo de sistemas de ventilación hacia modos de soporte menos agresivos para minimizar el daño del pulmón inmaduro, ha resultado en mejoría significativa de las tasas de morbilidad y mortalidad neonatal, así como en la frecuencia de secuelas incapacitantes para los niños a largo plazo.

Los efectos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación. Con el uso del CPAP se espera un aumento de la Capacidad Residual Funcional (CRF), estabilidad de la vía aérea superior, reducción de la apnea obstructiva, estabilización de la pared torácica y la reducción de su distorsión. Adicionalmente se ha descrito su utilidad al promover la

liberación del surfactante y disminuir su consumo. Sin embargo, con una presión excesiva se ha asociado a una mayor incidencia de fugas. La estabilización de pacientes menores de 30 semanas con CPAP nasal y posteriormente, tratamiento de rescate con surfactante mejoran significativamente la oxigenación y reducen la necesidad posterior de ventilación mecánica (21).

Existe controversia actualmente sobre si los resultados obtenidos con la aplicación de CPAP nasal al RN prematuro con SDR pueden ser igualmente benéficos que los ya conocidos con el uso temprano de surfactante pulmonar, al permitir un mayor reclutamiento de los alveolos pulmonares que favorecen el intercambio gaseoso.

La revisión y graduación de la evidencia científica sobre este aspecto, permitirá generar una recomendación que ayude al clínico en la toma de decisiones y haga uso racional de los recursos de salud, mientras se mantiene el cuidado del RN prematuro en los más altos estándares de atención.

#### 5.1.4.3.6. Resumen de hallazgos

Se encontraron dos ensayos clínicos controlados, el primero (25), se realizó en neonatos entre 29 y 35 semanas de edad gestacional con SDR por criterio clínico y radiológico que requerían oxígeno suplementario por cámara cefálica o CPAP nasal. Los RNPT fueron incluidos entre los 30 min y 72 horas de vida, lo más temprano posible en el curso del SDR. Los asignados por aleatorización a surfactante + CPAP nasal, fueron intubados para la aplicación del surfactante (100 mg/kg de surfanta) aplicado en cuatro alícuotas seguidas de tres a cinco minutos de ventilación manual y puestos luego en CPAP nasal. Los RNPT asignados al grupo control (CPAP nasal) si ya estaban en CPAPn se mantuvieron en CPAPn y los que no, fueron colocados a CPAPn luego de la aleatorización, estos niños no fueron intubados ni recibieron placebo. En ambos grupos el CPAP nasal utilizó *prongs nasales* de 1 a 1,5 cm de longitud y cualquiera de dos sistemas de CPAP (utilizando el ventilador (Newporte Breeze o VIP Bird) o por un sistema de demanda de flujo (Aladdin)). Se utilizó una presión de 6 cm de agua en los que utilizaban ventilador y 4 cm de agua en los otros, con un flujo de 8 l/minutos en ambos. La necesidad de ventilación mecánica fue del 70 % en el grupo de CPAPn y 50 % en el grupo de surfactante (p=0,04). En este grupo los RNPT requirieron menor FiO<sub>2</sub> en las primeras cinco horas de vida en comparación con el grupo control. No hubo diferencias en el tiempo de ventilación requerida en cada grupo. Los sujetos del grupo control tuvieron mayor riesgo de requerir surfactante adicional. No se encontraron diferencias en la incidencia de neumotórax, muerte o DBP, así como tampoco en la duración del tratamiento con oxígeno y longitud de la estancia.

El segundo estudio (26), fue realizado en recién nacidos prematuros entre 27 y 31 6/7 semanas de gestación con evidencia de dificultad respiratoria, que eran tratados con oxígeno suplementario dentro

de su primera hora de vida. Todos los recién nacidos que presentaban SDR y requerimientos de oxígeno recibieron CPAP nasal con una presión de 6 cm de H<sub>2</sub>O (CPAP de burbuja), luego fueron asignados aleatoriamente a recibir surfactante o continuar con CPAP. Se utilizó surfactante bovino, 100 mg/kg. El desenlace principal fue la necesidad de ventilación mecánica. Se encontró menos necesidad de ventilación mecánica en el grupo de intervención, comparado con el grupo de control (26 versus 39), no hubo diferencias en la mortalidad. El neumotórax y Enfisema Pulmonar Intersticial (EPI) fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de intervención (2 % versus 9 %). La enfermedad pulmonar crónica también fue menos frecuente en este grupo (49 % versus 59 %), pero no estadísticamente significativa.

#### 5.1.4.3.7. **Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

No se encontraron estudios que comparen directamente la aplicación de surfactante solo, con la aplicación de CPAP nasal solo en el tratamiento del SDR. Los estudios encontrados han usado, en ambos grupos de estudio, el CPAP nasal; los RNP tratados con surfactante temprano han sido puestos en CPAP nasal una vez terminada la administración de surfactante y los RNP en el grupo de control han recibido CPAP nasal temprano. La evidencia es indirecta.

Existe evidencia de alta calidad que soporta la aplicación temprana de surfactante (ante la aparición de los primeros síntomas de Síndrome de Dificultad Respiratoria) seguido de extubación a CPAP nasal en el tratamiento del RNP, para reducir la frecuencia de desenlaces importantes como necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de dosis adicionales de surfactante pulmonar o necesidad de surfactante pulmonar de rescate y la incidencia de neumotórax u otros síndromes de escape de aire. Igualmente existe evidencia de moderada calidad que muestra una tendencia a reducir la incidencia de enfermedad pulmonar crónica o la displasia broncopulmonar cuando se aplica surfactante pulmonar seguido de CPAP nasal en comparación con el CPAP solo.

#### 5.1.4.3.8. **Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica, así como del suministro de surfactante. Deben contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### 5.1.4.3.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la aplicación de surfactante en el tratamiento del SDR son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO<sub>2</sub> de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar.

#### 5.1.4.3.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren la aplicación de surfactante solo cuando sea necesaria, y están de acuerdo con la estabilización previa con el CPAPn.

#### 5.1.4.3.11. Implicaciones sobre los recursos

Las unidades de cuidado intensivo neonatal deben contar con los equipos necesarios para la aplicación del CPAP y la administración de surfactante, el cual es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.1.4.3.12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por si se encuentra disponible nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.3.13. Recomendaciones para investigación

El Grupo Desarrollador de la Guía, junto con los expertos temáticos, consideran que por el momento no hay recomendaciones de investigación.

#### 5.1.4.3.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros con SDR y en manejo con CPAP nasal que reciben al menos una dosis de surfactante.



#### 5.1.4.4. **Pregunta 9**

##### 5.1.4.4.1. **Pregunta**

¿En RNPT con SDR, la aplicación de surfactante de rescate temprano disminuye la severidad del SDR comparado con la aplicación del surfactante de rescate tardío?

##### 5.1.4.4.2. **Respuesta basada en la evidencia**

Se encontró evidencia que sugiere que el uso temprano de surfactante en recién nacidos con dificultad respiratoria disminuye la severidad del SDR.

##### 5.1.4.4.3. **Recomendación:**

**9.** Se recomienda la aplicación temprana de surfactante pulmonar en recién nacidos pretérmino que presenten signos de dificultad respiratoria, independiente del tipo de soporte ventilatorio que estén recibiendo.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖**

##### 5.1.4.4.4. **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en el manejo del RN prematuro con SDR en definir el tiempo óptimo de aplicación de surfactante.

##### 5.1.4.4.5. **Fundamentación**

Los beneficios clínicos obtenidos con la terapia de reemplazo con surfactante son indiscutibles. Un número significativo de estudios clínicos han establecido que el tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) en el Recién Nacido Prematuro (RNP) con surfactante pulmonar reduce la mortalidad, la morbilidad y las complicaciones pulmonares en el periodo neonatal. Si bien los primeros estudios compararon el tratamiento con surfactante versus placebo, luego se iniciaron los estudios para determinar qué tipo de surfactante es más apropiado para ser usado en los neonatos, o cuál de las estrategias de aplicación del surfactante se asocia a mejores desenlaces clínicos. Entre las diferentes estrategias de aplicación del surfactante estudiadas, se ha debatido sobre cuál es el momento más apropiado para aplicar el surfactante, si la aplicación profiláctica o de rescate, y si es mejor que este sea temprano o tardío.

La administración de surfactante se hace profiláctico antes de la aparición de los síntomas (antes de los 15 minutos de vida) o de rescate (entre 1,5 y 7,5 horas) (9). Si no se aplica de forma profiláctica, la primera dosis debe ser aplicada lo más rápido posible.

En 2001 el metanálisis de experimentos clínicos publicado por el grupo Cochrane Neonatal (9), mostró que el surfactante profiláctico (aplicado a todos los recién nacidos prematuros independientemente de su estatus respiratorio) se asociaba a menor morbilidad y menor mortalidad neonatal entre otros desenlaces favorables. Sin embargo, el alto costo asociado a la estrategia profiláctica que implica tratar todos los RNP, hace que su adopción no sea posible en muchos escenarios y especialmente en los países de bajos y medianos ingresos como Colombia, esta es una estrategia poco factible para ser adoptada en la práctica de rutina de muchas localidades. Varios estudios han evaluado la estrategia de aplicación de rescate “temprana” del surfactante, en comparación de la estrategia de tratamiento de rescate tardío. Estas estrategias tienen la ventaja sobre la profilaxis de tratar una población más seleccionada de pacientes lo que implica un ahorro en los costos de salud. Sin embargo existe controversia en cuanto a los beneficios clínicos que se obtienen con una o con otra de estas estrategias.

Dada la importancia clínica que tiene para los pacientes la terapia de reemplazo con surfactante y la relevancia de adoptar la estrategia más eficiente desde el punto de vista de la administración de los recursos de salud del país, se hace necesario evaluar la evidencia sobre efectividad y seguridad de las alternativas de aplicación de surfactante mencionadas en el tratamiento del RNP con SDR, con el fin de proveer el mejor cuidado de salud basado en la evidencia a la población neonatal.

#### 5.1.4.4.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane , actualizada sin cambio en las conclusiones en el 2009 (27). El objetivo era comparar el efecto del surfactante selectivo temprano versus el tardío en recién nacidos prematuros con signos de SDR que requieren intubación y ventilación asistida durante las primeras dos horas de vida. Adicionalmente se hizo un análisis de subgrupos de los estudios que administraron surfactante natural y sintético. Los desenlaces clínicos incluían neumotórax, DAP, enfisema pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrotizante, ROP, HIV, DBP, enfermedad pulmonar crónica o muerte. Adicionalmente se analizó el número promedio de dosis de surfactante. Se incluyeron cuatro ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria. Dos utilizaron surfactante sintético (exosurf) y dos surfactante natural. El metanálisis encontró riesgo relativo de neumotórax (RR 0,7; IC del 95 % 0,59-0,82), enfisema pulmonar intersticial (RR 0,63; IC del 95 % 0,43-0,93) en aquellos que recibieron surfactante de rescate selectivo temprano. Adicionalmente una disminución del riesgo de mortalidad (RR 0,87; IC del 95 % 0,77-0,99), enfermedad pulmonar crónica (RR 0,7; IC del 95 % 0,55-0,88), no hubo diferencias en otras

complicaciones del SDR o prematuridad. Los autores concluyen que la administración de surfactante de forma precoz reduce el riesgo de daño pulmonar relacionado con la ventilación mecánica, al disminuir la incidencia de neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar crónica comparada con el tratamiento tardío, una vez el RNPT haya desarrollado el SDR. El metanálisis sugiere que a los RNPT con signos tempranos de dificultad respiratoria deben recibir surfactante tan temprano como sea posible.

#### **5.1.4.4.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

Existe evidencia de moderada calidad que soporta la administración temprana de surfactante para reducir la muerte neonatal, desenlace crítico en el manejo del RNP. Igualmente existe evidencia de moderada calidad que soporta su uso para reducir la incidencia de síndromes de escape de aire (neumotórax y enfisema pulmonar intersticial) considerados desenlaces importantes por estar asociados a mayor displasia broncopulmonar y secuelas pulmonares asociadas.

#### **5.1.4.4.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.1.4.4.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de aplicación de surfactante de rescate temprano consisten en que se aplica cuando el RNPT presenta los primeros síntomas de SDR a diferencia de la aplicación ya cuando el SDR se ha establecido, con esta administración se han encontrado de forma oportuna mejores desenlaces respiratorios y menos mortalidad. Los riesgos que se presentan son los inherentes a la aplicación del surfactante como son la bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO<sub>2</sub> de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar.

#### **5.1.4.4.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren la aplicación de surfactante solo cuando sea necesaria, pero de una forma temprana una vez exista deterioro en el recién nacido y haya indicación para su uso.

#### 5.1.4.4.11. **Implicaciones sobre los recursos**

El surfactante es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.1.4.4.12. **Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por si se encuentra disponible nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.4.13. **Recomendaciones para investigación**

Realizar un estudio donde se compare la aplicación de surfactante de rescate temprano comparado con el rescate tardío en los neonatos que han sido estabilizados en CPAP nasal luego del inicio de SDR.

#### 5.1.4.4.14. **Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de RNPT con SDR que reciben surfactante de rescate temprano.

### 5.1.4.5. **Pregunta 10**

#### 5.1.4.5.1. **Pregunta**

¿En los RNPT con SDR, cuales son las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante?

#### 5.1.4.5.2. **Respuesta basada en la evidencia**

No hay evidencia directa que evalúe las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante. Sin embargo, hay evidencia indirecta que permite definir las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante según los requerimientos de oxígeno. Adicionalmente, la recomendación se apoya en las recomendaciones dadas por las academias Americana y Canadiense de Pediatría, así como por el Consenso Europeo del tratamiento del RNPT con SDR.

#### 5.1.4.5.3. **Recomendación:**

**10.A.1.** Se recomienda aplicar la primera dosis de surfactante (terapéutico) en el RNPT menor de 1000 gr que haya requerido intubación durante la reanimación en sala de partos durante los primeros 15 minutos de vida, y que no haya recibido corticoides prenatales.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

**10.A.2.** Se recomienda la aplicación temprana de la primera dosis de surfactante durante las primeras dos horas de vida en RNPT con SDR y que requieran  $FiO_2 > 0.3$  a  $0.4$ , y que no lo hayan recibido en sala de partos (no requirieron intubación para reanimación o no eran menores de  $1000$  g).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

**10.B.** Se recomienda la aplicación de una segunda dosis de surfactante en RNPT que requieren  $FiO_2 > 30\%$  y Presión media de la vía aérea (MAP)  $> 7$  cm de agua.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

**Nota:** No se requiere radiografía de tórax ni gases arteriales para definir la aplicación de la primera ni de la segunda dosis de surfactante.

#### 5.1.4.5.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de administrar surfactante en el manejo del RN prematuro con SDR.

#### 5.1.4.5.5. Fundamentación

Los datos acerca de cuáles son las indicaciones y el tiempo óptimo de aplicación de dosis adicionales de surfactante son muy limitados. Se han definido arbitrariamente en los diferentes ensayos clínicos. En un estudio realizado con Kattwinkel y cols se comparó la eficacia de administrar dosis adicionales de surfactante natural en un umbral bajo ( $FiO_2 > 0,30$  en los recién nacidos que requerían intubación) y alto ( $FiO_2 > 0,40$  y presión media de la vía aérea  $> 7$  cm de  $H_2O$ ) de requerimientos de oxígeno por un mínimo de seis horas. No encontraron beneficios de retratar aquellos con bajo umbral, excepto en aquellos neonatos con un SDR complicado con evidencia de compromiso perinatal o sepsis (28).

La reducción de dosis innecesarias de surfactante representa un ahorro en los costos y una disminución en el número de complicaciones asociadas con la administración de surfactante.

#### 5.1.4.5.6. Resumen de hallazgos

Se encontró un ensayo clínico controlado (28), realizado en recién nacidos  $< 30$  semanas y  $1500$  g de peso al nacer, que hubieran recibido una dosis de surfactante (Infasur) como profilaxis o rescate. Se excluyeron pacientes con desórdenes respiratorios relacionados con malformaciones congénitas. Los

grupos de intervención eran definidos como *bajo umbral*: se aplicaba la segunda dosis de surfactante cuando los requerimientos de oxígeno eran  $\geq 0,30$ , continuaban ventilados y habían pasado al menos seis horas de la primera dosis. Alto umbral: requerimientos  $FiO_2 > 40\%$  más una presión media en la vía aérea  $> 7$  cm de H<sub>2</sub>O.

Se obtuvo el consentimiento antes de la primera dosis de surfactante y se hizo la asignación aleatoria cuando calificaban para aplicar la segunda dosis de forma ciega, se estratificó según la estrategia que habían recibido: profilaxis o rescate y si se había considerado que tenían un SDR complicado o no. Los pacientes eran seguidos hasta que habían recibido un total de cuatro dosis o 96 horas de vida. Se analizaron por intención de tratar.

Un total de 2484 pacientes recibieron una dosis, 1267 recibieron segunda dosis, 363 tenían SDR complicado, de ellos 177 en el grupo de bajo umbral y 172 en el de alto; 902 tenían SDR no complicado, 440 del grupo de bajo umbral y 426 del grupo de alto umbral. Los recién nacidos del grupo de alto umbral recibieron más oxígeno a las 72 horas de vida. No hubo diferencia en el número de RN que estaba en ventilación mecánica a las 72 horas ni en los desenlaces respiratorios secundarios (requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica a los 28 días, oxígeno suplementario a las 36 semanas de EGC. Sin embargo, hubo una mayor mortalidad de forma significativa en los RN con SDR complicado que habían recibido segunda dosis de acuerdo a la estrategia de alto umbral.

#### 5.1.4.5.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No existe evidencia experimental directa que evalúe las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante. Sin embargo, hay evidencia indirecta de ensayos clínicos cuyo objetivo es evaluar diferentes estrategias de manejo del SDR que han sido evaluados para la realización de esta guía que permiten definir las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante (23,24). Se encontró un RCT (28) que evaluaba dos estrategias para definir administración de segunda dosis de surfactante según los requerimientos de oxígeno, una estrategia de bajo umbral ( $\geq 0,30$ , continuaban ventilados y habían pasado al menos seis horas de la primera dosis) y una de alto umbral (requerimientos de una  $FiO_2 > 0,40$  mas una presión media en la vía aérea  $> 7$  cm de H<sub>2</sub>O). No hubo diferencia en el número de RN que estaba en ventilación mecánica a las 72 horas ni en los desenlaces respiratorios secundarios (requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica a los 28 días, oxígeno suplementario a las 36 semanas de EGC. Sin embargo, hubo una mayor mortalidad de forma significativa en los RN con SDR complicado (aquellos con sepsis) que habían recibido segunda dosis de acuerdo a la estrategia de alto umbral, por lo tanto recomiendan que se debe definir la aplicación de una segunda dosis de acuerdo a los criterios de bajo umbral, tal como lo recomiendan los productores de surfactante. Adicionalmente, la recomendación se soporta en las recomendaciones dadas por la Academia americana (29) y

canadiense (30) de pediatría, así como por el Consenso Europeo del tratamiento del RNPT con SDR (31).

#### 5.1.4.5.8. **Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### 5.1.4.5.9. **Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los efectos beneficiosos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO<sub>2</sub> de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar.

#### 5.1.4.5.10. **Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren la aplicación de surfactante cuando el grupo médico lo estime necesario, según la recomendación.

#### 5.1.4.5.11. **Implicaciones sobre los recursos**

Las unidades de cuidado intensivo neonatal cuentan con los recursos para la administración de surfactante, el cual es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.1.4.5.12. **Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.5.13. **Recomendaciones para investigación**

El Grupo Desarrollador de la Guía y los expertos temáticos consideran que por el momento no hay recomendaciones de investigación.

#### 5.1.4.5.14. **Indicadores de adherencia sugeridos**

Proporción de RN prematuros con dificultad respiratoria y primera dosis de surfactante, con FIO<sub>2</sub> >30% y PMVA >7 cm de H<sub>2</sub>O que reciben segunda dosis de surfactante

#### 5.1.4.6. **Preguntas 11 y 12**

##### 5.1.4.6.1. **Pregunta 11**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Poractan comparado con la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Beractan en el SDR del recién nacido pretérmino?

##### 5.1.4.6.2. **Pregunta 12**

¿Cuál es la efectividad de la aplicación de surfactante a dosis de 100 mg/kg comparado con una dosis de 200 mg/kg en recién nacidos pretermino con SDR con indicación de uso de surfactante?

##### 5.1.4.6.3. **Respuestas basadas en la evidencia (Preguntas 11 y 12)**

No existe evidencia que muestre diferencias significativas entre el uso de Poractan vs. el uso de Beractan a dosis de 100 o 200 mg/Kg para prevenir desenlaces **críticos** como la mortalidad, la displasia broncopulmonar, las fugas, o la hemorragia pulmonar. Hay diferencias en parámetros fisiológicos que no se traducen en desenlaces críticos. El único estudio que sugiere diferencias en mortalidad está seriamente sesgado por reporte selectivo y no ajuste de pruebas por comparaciones múltiples.

##### 5.1.4.6.4. **Recomendación Preguntas 11 y 12**

**11.** En el recién nacido con SDR que requieren tratamiento con surfactante se recomienda la aplicación de uno de los dos surfactantes naturales; Beractan o Poractan.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖



12. Se recomienda administrar una dosis de 100 mg/kg de cualquiera de ellos.

#### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

##### 5.1.4.6.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de cuál surfactante aplicar y qué dosis como parte del tratamiento del RN prematuro con SDR.

##### 5.1.4.6.6. Fundamentación

El surfactante pulmonar es un complejo lipídico y proteico que estabiliza las unidades respiratorias (alveolos) encargadas del intercambio gaseoso, reduce la tensión superficial dentro del alveolo, evitando el colapso durante la espiración (8). Está compuesto por fosfolípidos (80 %), lípidos neutros (principalmente colesterol 8-10 %) y proteínas (10-12 %, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). Las SP-A y SP-D son hidrofílicas y juegan un rol en la defensa de patógenos inhalados y regulan la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial. Las SP-B, SP-C son hidrofóbicas, la SP-B promueve la absorción de los fosfolípidos e induce su inserción dentro de la monocapa y la SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar. La SP-B es la única proteína de surfactante esencial para la vida. El surfactante es producido por las células epiteliales neumocitos tipo II en el alveolo.

Los surfactantes naturales disponibles son obtenidos de pulmones de bovino o cerdo. Beractant (Survanta), Calfactant (Infasurf), SF-RI1 (Alveofact) y BLES provienen de pulmón de bovino y el Poractant (Curosurf) de pulmón de cerdo. Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A (32).

Se realizó un metanálisis con el objetivo de comparar la eficacia de un surfactante porcino (poractan alfa) con los bovinos de uso frecuente (beractan y calfactant). Ellos concluyen que hay evidencia de que dosis altas de poractan alfa pueden ser superiores en desenlaces a corto plazo, que comparadas con el beractan, cuando se usan como tratamiento del SDR, no concluyen nada sobre los efectos de estos dos cuando se utilizan profilácticamente.

##### 5.1.4.6.7. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática de la literatura y metanálisis (33), cuya población eran recién nacidos pretérmino con riesgo de desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria o que tuvieran evidencia clínica o radiológica de SDR. El peso osciló en los diferentes estudios entre 700-2000 gramos

y la edad gestacional entre las 24-35 semanas. Se realizó un análisis de subgrupos según las dosis de surfactante utilizadas.

Se compararon el Poractant alfa a dosis de 100 mg/kg con Beractant a dosis de 100 mg/kg y Poractant alfa a dosis de 200 mg/kg con Beractant a dosis de 100 mg/kg.

El desenlace primario evaluado en la RSL fue el de requerimiento de oxígeno a la edad gestacional de 36 semanas lo cual fue definido según los autores como Displasia Broncopulmonar o Enfermedad Pulmonar Crónica en los estudios. Otros desenlaces evaluados fueron: fugas (neumotórax/o enfisema pulmonar intersticial), hemorragia pulmonar (sangre rutilante en el tubo endotraqueal con deterioro rápido del estado clínico), presión media de la vía aérea (siglas en inglés: Mean Airway Pressure, MAP) definida como el valor de la mediana y su rango intercuartílico en las primeras seis horas, duración de la ventilación mecánica, fracción inspirada de oxígeno (valor de la mediana en las primeras seis horas), duración del tratamiento con oxígeno suplementario y la necesidad de re-dosificación del surfactante.

Se incluyeron cinco ensayos clínicos y se descartaron dos: uno por corresponder a una fase de seguimiento de uno de los estudios incluidos y otro por su baja calidad metodológica. Sin embargo, se encontró alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos por diferencias en el riesgo basal de las poblaciones incluidas, falta de cegamiento de la intervención en todos los estudios, sólo en dos estudios hubo cegamiento de los evaluadores de los desenlaces; inclusión de un estudio abierto, reporte selectivo de los desenlaces; mucha heterogeneidad entre los estudios, laxitud en los protocolos descritos, baja precisión, desenlaces diferentes entre los estudios. Concretamente en el único estudio que muestra diferencia significativa en la disminución de la mortalidad con la dosis de 200 mg/kg de Poractant versus Beractant a 100 mg/kg existe un reporte selectivo de los desenlaces y no hay un ajuste estadístico por comparaciones múltiples. (OR 0,26 0,07-0,98) y hecho este ajuste, la diferencia no es estadísticamente significativa. (Valor de p ajustado por comparaciones múltiples  $p=0,092$ ).

#### 5.1.4.6.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En la evidencia evaluada se encontró alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática de Singh y colaboradores, 2011 (33) por diferencias en el riesgo basal de las poblaciones incluidas, falta de cegamiento de la intervención en todos los cinco estudios. Sólo en dos estudios hubo cegamiento de los evaluadores de los desenlaces y se incluyó un estudio abierto, además de que se encontró un reporte selectivo de los desenlaces; mucha heterogeneidad entre los estudios, laxitud en los protocolos descritos, baja precisión, y desenlaces diferentes entre los estudios. Concretamente en el único estudio que muestra diferencia significativa en la disminución de la mortalidad con la dosis de 200 mg/kg de Poractant versus Beractant a 100 mg/kg existe un reporte selectivo de los desenlaces y

no hay un ajuste estadístico por comparaciones múltiples. (OR 0,26 0,07-0,98) y hecho este ajuste, la diferencia no es estadísticamente significativa (valor de p ajustado por comparaciones múltiples  $p=0,092$ ). Por lo anterior, no existe evidencia de calidad que soporte diferencias significativas entre el uso de Poractan versus el uso de Beractan para prevenir desenlaces críticos como la mortalidad, la displasia broncopulmonar, las fugas, o la hemorragia pulmonar.

#### **5.1.4.6.9. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.1.4.6.10. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los efectos beneficiosos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO<sub>2</sub> de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar. Los surfactantes naturales contienen proteínas de origen bovino y porcino y se ha interrogado los efectos inmunológicos que se pueden presentar con su uso, sin embargo a la fecha no hay cambios clínicos relacionados con estos.

#### **5.1.4.6.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres están de acuerdo con la aplicación de cualquiera de los dos surfactantes naturales, no tienen preferencia por ninguno. En cuanto a la dosis, la que establezca el grupo médico tratante.

#### **5.1.4.6.12. Implicaciones sobre los recursos**

El surfactante natural es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.1.4.6.13. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.6.14. Recomendaciones para investigación

Se requieren estudios en los que se comparen los diferentes tipos de surfactante pulmonar de origen animal, con mayor tamaño de muestra y calidad metodológica.

#### 5.1.4.6.15. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

#### 5.1.4.7. Pregunta 13

##### 5.1.4.7.1. Pregunta

En el RNPT con SDR que requiere segunda dosis de surfactante, ¿ es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?

##### 5.1.4.7.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia del tiempo apropiado para la aplicación de la segunda dosis de surfactante.

##### 5.1.4.7.3. Recomendación:

**13.** En los RNPT que requieren segunda dosis de surfactante se recomienda aplicación 4 a 6 horas después de la primera dosis.

##### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖, recomendación basada en opinión de expertos.

##### 5.1.4.7.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de cuándo administrar dosis repetidas de surfactante.

#### 5.1.4.7.5. **Fundamentación**

En las dos últimas décadas, el entendimiento del uso de surfactante para el tratamiento del SDR ha incrementado sustancialmente. La administración de surfactante exógeno para el tratamiento del SDR en RNPT es probablemente la terapia más evaluada en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Fujiwara y cols (34), en Japón, fue el pionero de la introducción del surfactante exógeno en el tratamiento del SDR. Actualmente, es ampliamente aceptado que el surfactante mejora la oxigenación, disminuye las fugas aéreas y la mortalidad por SDR en un 40 %. Se estima que un 80 % de la disminución de la mortalidad infantil entre 1988 y 1990 puede ser atribuido únicamente a la introducción del tratamiento con surfactante, además esto ha disminuido el costo del cuidado de los recién nacidos.

Los estudios de eficacia de los surfactantes sintéticos y naturales han utilizado diferentes estrategias para definir la necesidad de segunda dosis o dosis adicionales después de que el niño ha recibido la dosis inicial. Los protocolos usados en el desarrollo de Survanta (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y exosurf (Glaxo Wellcome, Inc, Research Triangle Park, NC) eran una  $FiO_2 > 0,21-0,30$ , cualquier requerimiento de intubación endotraqueal y 6 a 12 horas después de la dosis previa. El protocolo del Infasuf (ONY, Inc < Amherst, NY) tanto de profilaxis como de rescate indicaba dosis adicionales solo si se requería un soporte respiratorio de mayor grado con una presión media de la vía aérea de 7 a 10 cm de H<sub>2</sub>O;  $FiO_2$  entre 0,40-0,60, mínimo ocho horas después de la dosis inicial.

El intervalo entre dosis no se ha unificado. Se especula que la administración de una segunda dosis de surfactante se debe basar en la severidad de la dificultad respiratoria más que en un cronograma rígido, ya que cuando la primera dosis de surfactante no es eficaz, un retardo en la aplicación de la segunda dosis puede llevar a que la continuación del mecanismo fisiopatológico del SDR y una disminución del efecto terapéutico. Posteriormente el daño pulmonar es responsable de la pobre respuesta a una nueva dosis de surfactante (35).

#### 5.1.4.7.6. **Resumen de hallazgos**

Solo se encontró un ensayo clínico controlado en el cual se evaluará el intervalo adecuado entre dosis de surfactante (35); sin embargo, fueron intervalos de tiempo diferentes a la pregunta realizada. La hipótesis de este estudio era que en RNPT con enfermedad de membrana hialina sin una adecuada respuesta después de una dosis de Beractan, una administración temprana (no más de dos horas) de una segunda dosis puede ser más efectiva que una administración tardía (seis horas). Se realizó en RNPT entre 600 y 2000 g y 23 a 36 semanas de edad gestacional, con una respuesta no adecuada después de la primera dosis de surfactante, se asignó aleatoriamente a recibir una segunda dosis a las dos o a las seis horas de la primera dosis. Los grupos de estudio fueron comparables, la evolución y

complicaciones fueron similares. Doce horas después de la primera dosis la mejoría en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno fue similar en los dos grupos. Sin embargo en los menores de 1000 g la mejoría fue mayor en el grupo que recibió el surfactante a las dos horas, con lo que se concluye que es razonable adelantar la segunda dosis de Beratan si se requiere.

#### 5.1.4.7.7. **Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

No hay evidencia específica del tiempo apropiado para la aplicación de la segunda dosis de surfactante, sin embargo los diferentes consensos de expertos concluyen que las estrategias de retratamiento pueden depender de cuál preparación se una, ya que algunas son más propensas a la inactivación de proteínas. Por lo anterior, el grupo de expertos y desarrollador de la guía considera, que a pesar de la baja calidad de la evidencia, se recomienda la aplicación de la segunda dosis 4 a 6 horas después de la primera dosis.

#### 5.1.4.7.8. **Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### 5.1.4.7.9. **Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los efectos beneficiosos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO<sub>2</sub> de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar.

#### 5.1.4.7.10. **Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres no tienen preferencia en cuanto al tiempo entre dosis de surfactante, consideran que se debe de aplicar tan frecuente como el grupo médico lo considere, una vez esta indicada la segunda dosis.

#### 5.1.4.7.11. **Implicaciones sobre los recursos**

El surfactante es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.1.4.7.12. **Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.7.13. **Recomendaciones para investigación**

Evaluar cómo influye el tiempo de administración, tanto de la primera dosis como de la segunda en los diferentes desenlaces en los RNPT con SDR

#### 5.1.4.7.14. **Indicadores de adherencia sugeridos**

No aplica.

### 5.1.4.8. **Pregunta 14**

#### 5.1.4.8.1. **Pregunta**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de surfactante natural comparado con la efectividad y seguridad del uso de surfactante sintético en el SDR del recién nacido pretermino?

#### 5.1.4.8.2. **Respuesta basada en la evidencia**

En recién nacido pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria o riesgo de presentarlo, existe evidencia que apoya el uso de surfactante natural en vez del uso de surfactante sintético por su mejor efecto en desenlaces críticos como disminución de la mortalidad y de la incidencia de neumotórax.

#### 5.1.4.8.3. **Recomendación**

**14.** En recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria en los cuales está indicado la aplicación de surfactante, se recomienda la administración de surfactante natural en vez del sintético.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊖⊖

#### 5.1.4.8.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la elección del tipo de surfactante que se aplicará a los RNPT con SDR que lo requieran.

#### 5.1.4.8.5. Fundamentación

El surfactante pulmonar es un complejo lipídico y proteico que estabiliza las unidades respiratorias (alveolos) encargadas del intercambio gaseoso, reduce la tensión superficial dentro del alveolo, evitando el colapso durante la espiración (8). Está compuesto por fosfolípidos (80 %), lípidos neutros (principalmente colesterol 8-10 %) y proteínas (10-12 %, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). Las SP-A y SP-D son hidrofílicas y juegan un rol en la defensa de patógenos inhalados y regulan la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial. Las SP-B, SP-C son hidrofóbicas, la SP-B promueve la absorción de los fosfolípidos e induce su inserción dentro de la monocapa y la SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar. El surfactante es producido por las células epiteliales neumocitos tipo II en el alveolo. Los surfactantes naturales disponibles son obtenidos de pulmones de bovino o cerdo. Beractant (Survanta), Calfactant (Infasurf), SF-RI1 (Alveofact) y BLES provienen de pulmón de bovino y el Poractant (Curosurf) de pulmón de cerdo. Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A (32).

Los productos sintéticos disponibles tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos, el principal agente tenso-activo en los surfactantes artificiales es DPPC. Los de primera generación son el: Colfosceril Palmitato o Exosurf, actualmente no disponible y preparaciones recientemente desarrolladas incluyen péptidos o proteínas, con funciones similares a las de las proteínas del surfactante endógeno. Actualmente se cuenta con una preparación de surfactante sintético que contienen fragmentos de péptidos que se asemejan al dominio de la proteína de surfactante B, es llamado Sinapultide (Péptido KI4). El Lucinactan contiene este péptido. El lusupultide es otro surfactante sintético que contiene SP-C recombinante y fosfolípidos. La tendencia de la SP-C nativa de agregarse en fibrillas como amiloides insolubles cuando se separa de los lípidos ha limitado su investigación y uso.

La finalidad de desarrollar surfactantes sintéticos conteniendo proteínas es que al ser sintéticos su composición es altamente reproducible, siendo potencialmente menos variable su composición proteica, ser más fácilmente disponible al no depender de una fuente animal, y teóricamente puede ser producido en grandes cantidades. Adicionalmente los surfactantes sintéticos pueden tener menos riesgos de inflamación e inmunogenicidad, así como el riesgo teórico de infección (36).



Los efectos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los estudios realizados hace unos años comparando los surfactantes sintéticos de primera generación versus los naturales evidenciaron ventajas de los naturales consistentes en menores tasas de mortalidad, menor necesidad de ventilación asistida, menores fracciones inspiradas de oxígeno, menor necesidad de re-dosificación y menor presentación de fugas (37,38). A la fecha no se han evidenciado efectos adversos inmunológicos, o complicaciones infecciosas por la exposición de las proteínas y otros componentes de los surfactantes naturales (Whitsett 1991). Al comparar el lucinactant con los surfactantes de origen animal parecen tener tasas de mortalidad y morbilidad muy similares (39,40), pero aún hacen falta estudios.

#### 5.1.4.8.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática de la literatura de experimentos clínicos aleatorios en la cual se incluyeron 11 ensayos clínicos y se descartaron 7 por falta de asignación aleatoria o por falta de descripción en los desenlaces. Se encontró riesgo de sesgo en algunos estudios incluidos por diferencias en el tipo de surfactante usado (sin análisis de sub-grupos), en la falta de cegamiento a la intervención o a la evaluación de los desenlaces; seguimientos incompletos; heterogeneidad en las poblaciones incluidas (unos definidos por edad gestacional otros por peso y en otros por índices de oxigenación). Hubo diferencias en los desenlaces evaluados por cada estudio.

Los desenlaces evaluados en la revisión sin discernir entre primarios y secundarios fueron la presencia de neumotórax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica, retinopatía del prematuro y mortalidad.

La población de estudios fue de recién nacidos pretérmino de menos de 37 semanas de gestación con riesgo de desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria o que ya lo tuvieran. En los diferentes estudios el peso osciló entre 500-1750 gramos. No se realizaron análisis de subgrupos.

Los estudios incluidos compararon:

Survanta vs Exosurf

Curosurf vs Exosurf

Curosurf vs Pumactant

Infasurf vs Exosurf

Las dosis empleadas fueron: Poractant alfa a dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg. Beractant a dosis de 100 mg/kg.

El metanálisis mostró que el uso de surfactante natural más que el sintético produce una disminución del riesgo de neumotórax (RR 0,63, IC del 95 % 0,53, 0,75; diferencia en el riesgo de -0,04, IC el 95 %-0,06, -0,03) y del riesgo de mortalidad (RR 0,87, IC del 95 % 0,76, 0,98; diferencia en el riesgo de -0,02, IC el 95 %-0,05, 0,00). El uso de surfactante natural se asocia con un incremento marginal en el riesgo de HIV (RR 1,09, IC del 95 % 1,00, 1,19; diferencia en el riesgo de 0,03, IC el 95 % 0,00, 0,06), sin incremento en HIV grado 3 o 4, además de una disminución marginal en el riesgo de DBP o mortalidad asociado con el uso de surfactante natural (RR 0,95, IC del 95 % 0,90, 1,01; diferencia en el riesgo de -0,03, IC el 95 %-0,06, 0,00), los autores concluyen que tanto el surfactante natural como el sintético son efectivos para el tratamiento y prevención del SDR (27).

Se encontró otra revisión sistemática de la literatura (36), con el objetivo de evaluar el efecto de la administración del surfactante sintético conteniendo proteínas, comparado con el surfactante derivado de animales en el riesgo de mortalidad, EPC y morbilidades asociadas con la prematuridad. Se encontraron dos estudios, se realizó un metanálisis, en el cual no se encontró diferencia en los riesgos de mortalidad, EPC a las 36 semanas o el desenlace combinado, tampoco hubo diferencias en los desenlaces secundarios, excepto en la ECN. Se encontró una disminución en el riesgo de ECN en los recién nacidos que recibieron surfactante sintético conteniendo proteínas. Sin embargo, este fue un desenlace secundario en los dos estudios primarios, y hubo heterogeneidad entre los estudios.

#### 5.1.4.8.7. **Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

En el recién nacido pretérmino con Síndrome de Dificultad Respiratoria o riesgo de presentarla, existe evidencia de baja calidad que soporta el uso de surfactante natural en vez del uso de surfactante sintético en desenlaces críticos como el neumotórax y la mortalidad. No existen diferencias estadísticamente significativas en otros desenlaces como displasia broncopulmonar.

#### 5.1.4.8.8. **Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas de habilitación actuales.

#### 5.1.4.8.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los efectos beneficiosos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO<sub>2</sub> de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar. Los surfactantes naturales contienen proteínas de origen bovino y porcino y se han interrogado los efectos inmunológicos que se pueden presentar con su uso, sin embargo a la fecha no hay cambios clínicos relacionados con estos.

#### 5.1.4.8.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren el uso de surfactante natural ya que es derivado de animales y es útil en estos.

#### 5.1.4.8.11. Implicaciones sobre los recursos

El surfactante natural es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.1.4.8.12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.8.13. Recomendaciones para investigación

Estudios que comparen el uso de los nuevos surfactante sintéticos con los naturales en los RNPT que han sido estabilizados y manejados precozmente con CPAP nasal.

#### 5.1.4.8.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos con indicación de surfactante que recibe surfactante natural.

#### 5.1.4.9. **Pregunta 15**

##### 5.1.4.9.1. **Pregunta**

¿Cuál es el efecto de la estrategia INSURE (extubación precoz a CPAP) comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pretérmino con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?

##### 5.1.4.9.2. **Respuesta basada en la evidencia**

Se encontró evidencia que soporta el uso de la estrategia INSURE para reducir la incidencia de la DBP. Igualmente, existe evidencia de alta calidad que soporta su uso para reducir la frecuencia de desenlaces moderados como la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de síndromes de escape de aire (neumotórax, neumomediastino etc.).

##### 5.1.4.9.3. **Recomendación**

**15.** En el manejo del recién nacido prematuro que respira espontáneamente y presenta síndrome de dificultad respiratoria, se recomienda la estrategia INSURE: Estabilización y manejo inicial con CPAP nasal seguido de aplicación de surfactante de rescate temprano y extubación a CPAP nasal tan pronto lo permita la estabilización del paciente y los requerimientos de oxígeno.

##### **Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕**

##### 5.1.4.9.4. **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la elección de la mejor tipo de surfactante que se aplicará a los RNPT con SDR que lo requieran.

##### 5.1.4.9.5. **Fundamentación**

Se han estudiado diferentes estrategias de manejo ventilatorio de los RN prematuros con SDR, tendientes a prevenir el daño pulmonar asociado comúnmente a la ventilación mecánica. La estrategia INSURE también conocida como la estrategia escandinava, ha sido descrita para el manejo de recién nacidos prematuros en quienes se sospecha deficiencia de surfactante, con el fin de disminuir la necesidad de ventilación mecánica. Esta estrategia está basada en un reclutamiento alveolar inicial con CPAP nasal, combinado con la aplicación de surfactante pulmonar temprano (una vez aparezcan los primeros signos de estrés respiratorio), seguido de una rápida extubación a CPAP nasal. Fue descrita

inicialmente por Victorin, 1990 (41) en niños que respiraban espontáneamente sin CPAP y posteriormente desarrollada por Verder y colaboradores, 1992 (42) con el uso de CPAP nasal. Según Verder y colaboradores, el inicio con CPAP nasal es crucial en esta estrategia ya que ante la falta de distensibilidad pulmonar, el pulmón no ventilado se colapsa, por lo que es más probable que requiera soporte ventilatorio con presión positiva.

Estudios aleatorios subsecuentes han mostrado que con la práctica del CPAP nasal temprano en vez de la intubación y la ventilación mecánica en sala de partos, seguida de una administración temprana (al inicio de los primeros signos de dificultad respiratoria) de surfactante, lleva a mejores resultados, especialmente a la reducción de la necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo estos estudios también han demostrado que el uso de CPAP nasal se asocia a mayores tasas de neumotórax.

Existen varias razones posibles para que en la práctica clínica de las Unidades de Recién Nacidos en Colombia, aún se continúe prefiriendo el uso de la ventilación mecánica después de la aplicación temprana de surfactante pulmonar en prematuros con signos de estrés respiratorio. La revisión y graduación de la evidencia científica que soporte el uso de la estrategia INSURE o de la ventilación mecánica después de la administración temprana de surfactante, permitirá generar una recomendación que ayude al clínico en la toma de decisiones hacia la estrategia más efectiva y haga uso racional de los recursos de salud, mientras se mantiene el cuidado del RN prematuro en los más altos estándares de atención.

#### 5.1.4.9.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática de la literatura (43) en la cual se compararon dos estrategias de tratamiento en RNPT con SDR o en riesgo de presentarlo:

1. Aplicación de surfactante pulmonar temprano seguido de un corto periodo de ventilación mecánica (menos de una hora) y extubación seguida de CPAP nasal
2. Aplicación de surfactante de rescate tardío seguido de electivo o de ventilación mecánica, con extubación desde un soporte ventilatorio bajo.

Se consideraron dos poblaciones de tratamiento con surfactante:

1. RNPT con respiración espontánea con signos de SDR, quienes recibieron el surfactante durante la evolución del SDR previo a la ventilación mecánica.
2. RNPT con alto riesgo de SDR, quienes recibieron surfactante profiláctico dentro de los 15 minutos después del nacimiento.

Se incluyeron seis ensayos clínicos. En estos estudios se encontró que los RNPT con síntomas de SDR intubados, con administración de rescate precoz y extubados a CPAP nasal, en comparación con los que recibieron surfactante de rescate tardío seguido de ventilación mecánica, fue asociado con menor incidencia de ventilación mecánica (RR 0,67, IC del 95 % 0,57-0,79), fugas de aire (RR 0,52, IC del 95 % 0,28-0,96), y DBP (RR 0,51, IC del 95 % 0,26-0,99). La terapia de reemplazo con surfactante temprano seguida de extubación a CPAP nasal mostró estar asociada con menos necesidad de ventilación mecánica, menor incidencia de DBP y menos síndromes de escape de aire que la estrategia de surfactante selectivo o de tratamiento seguido de ventilación mecánica.

Se encontró un ensayo clínico controlado, realizado en la Vermont Oxford en RNPT entre 26 y 29 semanas completas de gestación. Los RNPT se asignaron aleatoriamente a tres grupos así:

1. Surfactante profiláctico (SP): RNPT fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante y luego fueron estabilizados en ventilación mecánica por al menos 6 horas después de las cuales eran extubados y pasados a CPAP.
2. Intubación-surfactante-extubación (ISPE): los RNPT fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante. Los RNP que requerían una  $FiO_2 < 0,6$  sin signos de dificultad respiratoria o apnea fueron extubados y puestos en CPAP nasal dentro de los 15 a 30 minutos después de la aplicación del surfactante.
3. CPAP nasal (CPAPn): Los RN fueron puestos en CPAP nasal dentro de los primeros 15 minutos de vida e intubados únicamente si cumplían criterios de dificultad respiratoria ( $pCO_2 > 65$  mmHg; necesidad de  $FiO_2 > 0,40$  para mantener una  $SaO_2$  entre 86-94 %) o apnea.

Los desenlaces primarios fueron muerte y displasia broncopulmonar. Los secundarios: neumotórax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular y sepsis.

Al comparar las estrategias ISPE y CPAPn con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en el desenlace combinado “muerte o DBP”. El uso de CPAP nasal temprano sí mostró reducción del número de RNP que fueron intubados, requirieron ventilación mecánica y surfactante.

#### 5.1.4.9.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Existe evidencia de alta calidad que soporta su uso para reducir la incidencia de la displasia broncopulmonar considerado un desenlace crítico por su cronicidad y secuelas pulmonares asociadas. Igualmente, existe evidencia de alta calidad que soporta su uso para reducir la frecuencia de desenlaces moderados como la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de síndromes de escape de aire

(neumotórax, neumomediastino etc). La evidencia del efecto de la estrategia INSURE sobre desenlaces críticos como mortalidad y hemorragia interventricular grados 3 y 4 es de moderada calidad debido a imprecisión de los resultados.

#### 5.1.4.9.8. **Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### 5.1.4.9.9. **Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de la estrategia INSURE son los relacionados con el uso temprano del CPAP como es un reclutamiento alveolar inicial, lo cual evita el colapso alveolar y al aplicar surfactante se mejora la capacidad residual funcional, con la consecuente mejoría en la oxigenación. Al extubar precozmente a CPAP se evita la ventilación mecánica, la cual genera inflamación a nivel pulmonar con el riesgo de baro, volutrauma y daño pulmonar.

Entre lo riesgos descritos con el uso del CPAP esta la presentación de neumotórax, pero este también se puede presentar con la ventilación mecánica. Este riesgo se disminuye con la aplicación concomitante de surfactante. Los *prong nasales* pueden producir trauma en la columela nasal, estos se disminuyen con una selección del tamaño adecuado de los *prongs* y una correcta fijación.

#### 5.1.4.9.10. **Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren el uso de insure, ya que el neonato va a estar mas comodo sin el ventilador, se le puede retirar mas fácil el CPAP y mas rápido lo van a poder tener en contacto diercto con ellos.

#### 5.1.4.9.11. **Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los dispositivos necesarios para la aplicación de CPAPn, además de disponibilidad de surfactante. No implica uso de recursos adicionales.

#### 5.1.4.9.12. **Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.9.13. **Recomendaciones para investigación**

Evaluar las diferencias en efectividad en la utilización de diferentes sistemas de generación de CPAP con la utilización de la estrategia INSURE.

#### 5.1.4.9.14. **Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de RNPT a los que se les suministra el surfactante con la estrategia INSURE.

#### 5.1.4.10. **Pregunta 16**

##### 5.1.4.10.1. **Pregunta**

¿Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pretérmino con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?

##### 5.1.4.10.2. **Respuesta basada en la evidencia**

No existe evidencia de buena calidad que permita conocer el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en los desenlaces críticos.

##### 5.1.4.10.3. **Punto de Buena Práctica Clínica**

**16.** No hay suficiente evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra del uso de ventilación no invasiva en los recién nacidos con SDR que hayan recibido surfactante. Sólo puede ser utilizada como parte de protocolos de investigación clínica formal aprobados por un comité de investigación legalmente constituido.

##### 5.1.4.10.4. **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la elección de la mejor estrategia ventilatoria luego de la aplicación surfactante que se aplicara a los RNPT con SDR que lo requieran.

##### 5.1.4.10.5. **Fundamentación**

Se han estudiado diferentes estrategias de manejo ventilatorio de los RNPT tendientes a prevenir el daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica con presión positiva. Para la ventilación mecánica convencional se han desarrollado estrategias y modos de ventilación menos agresivos, basados en el



principio de ventilación iniciada o activada por el paciente conocida por sus nombre en inglés como “Patient-triggered ventilation”. En este modo de la ventilación mecánica convencional, la máquina o respirador entrega el aire en respuesta al esfuerzo inspiratorio hecho por el paciente. Existen varios tipos de ventilación activada por paciente entre los que se pueden enumerar: la ventilación asistida controlada (A/C), la ventilación sincronizada mandatoria intermitente (SIMV), la Ventilación con presión soporte (PSV) y la ventilación asistida proporcional (PAV).

Entre las estrategias no invasivas más comúnmente usadas en la actualidad están:

La presión positiva continua conocida por sus siglas en inglés como CPAP que es administrado por la nariz (CPAP nasal), usando *nasal prongs*, máscara nasal o a través de un tubo nasofaríngeo. Consiste en la aplicación de presión positiva continua a la vía aérea del recién nacido que respira espontáneamente. El sistema provee al RN un flujo de aire continuo humidificado y cálido desde un circuito especialmente diseñado para mantener la presión que se ha fijado previamente y que se encuentra conectado a una fuente de oxígeno y aire.

La ventilación con presión positiva nasal intermitente, conocida por sus siglas en inglés como NIPPV o SNIPPV, es una forma de asistencia respiratoria no invasiva que combina el principio del CPAP nasal con la ventilación sincronizada intermitente. Consiste en sincronizar los esfuerzos respiratorios del RN con la entrega de presión positiva vía *prongs nasales*.

Dado que los desarrollos alcanzados en la ventilación mecánica convencional hacia modos menos agresivos para el pulmón inmaduro han mostrado reducir la morbilidad asociada a ventilación mecánica y los beneficios mostrados por el CPAP nasal en cuanto a la reducción de la necesidad de ventilación mecánica y reducción de la incidencia de displasia broncopulmonar cuando se ha usado en combinación con surfactante pulmonar, existe la controversia respecto a cuál de estas intervenciones se asocia a mayores beneficios clínicos para el RNP con SDR que justifiquen su adopción en la práctica clínica.

#### 5.1.4.10.6. Resumen de hallazgos

Solo se encontró un ensayo clínico controlado (44), que compara la ventilación de presión positiva continua intermitente sincronizada (SNIPPV) versus ventilación mecánica convencional dentro de los 90 minutos después de administrado el surfactante (no se usó surfactante profiláctico). El SNIPPV fue administrado en modo IMV, PIP 2-4 cm H<sub>2</sub>O, PEEP <5cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> ajustada para obtener SaO<sub>2</sub> de 90 a 96 %, flujo de 8 a 10 l/min. La VM se programó en PIP 16-20 cm, PPEP 4-6 cm H<sub>2</sub>O, tiempo inspiratorio de 0,35-0,45 segundos y FiO<sub>2</sub> para SaO<sub>2</sub> >90 %

Se realizó en recién nacidos prematuros menores de < 32 semanas de gestación, con peso al nacer de 600-1250gr; con SDR que requieren intubación y aplicación del surfactante dentro de la primera hora de vida. Se excluyeron los recién nacidos con malformaciones congénitas o alteraciones cardíacas.

El desenlace principal fue displasia broncopulmonar medida como necesidad de soporte ventilatorio u oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida, con cambios radiográficos. Otros desenlaces fueron: ductus arterioso persistente, hemorragia interventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, sepsis y enterocolitis necrotizante.

A largo plazo se midió el neurodesarrollo. Más niños en el grupo de ventilación convencional presentaron displasia broncopulmonar y muerte comparado con el grupo de SNIPPV. No hubo diferencias significativas en los demás desenlaces evaluados ni en el neurodesarrollo.

#### 5.1.4.10.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Con respecto al efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en los desenlaces críticos: muerte neonatal o muerte antes del egreso, displasia broncopulmonar, hemorragia interventricular grados 3 y 4 leucomalacia periventricular y síndromes de escape de aire, la evidencia es de muy baja calidad, básicamente porque proviene de un solo ECA y hay gran imprecisión alrededor de la estimación de las medidas de efecto sobre los desenlaces de interés.

#### 5.1.4.10.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### 5.1.4.10.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la ventilación no invasiva son que al estar el paciente sin tubo endotraqueal se disminuye la inflamación, el baro y volutrauma que se pueden presentar con la ventilación invasiva, lo cual predispone a DBP. Adicionalmente se tendría un mejor manejo respiratorio con disminución de apneas.

Los riesgos de la ventilación no invasiva son la necesidad de intubación y posterior ventilación convencional, además del trauma nasal secundario al uso de los *prongs nasales*. Adicionalmente existe el riesgo de neumotórax, el cual también está presente con la ventilación convencional.

#### 5.1.4.10.10. **Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren la ventilación no invasiva, teniendo en cuenta que para la ventilación convencional se requiere la colocación de un tubo endotraqueal con los riesgos que esto implica.

#### 5.1.4.10.11. **Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los dispositivos necesarios para la aplicación de ventilación no invasiva y convencional, además de disponibilidad de surfactante. No implica uso de recursos adicionales.

#### 5.1.4.10.12. **Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.1.4.10.13. **Recomendaciones para investigación**

Se requiere de estudios de buena calidad en los que se compare la ventilación no invasiva con la ventilación convencional y el CPAPn, tanto en los RNPT con alto riesgo de presentar SDR, así como en los que ya lo tienen.

#### 5.1.4.10.14. **Indicadores de adherencia sugeridos**

No aplica.

#### 5.1.4.11. **Pregunta 17**

##### 5.1.4.11.1. **Pregunta**

En RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional ¿cuáles con la indicaciones de extubación?

##### 5.1.4.11.2. **Respuesta basada en la evidencia**

Se encontró evidencia proveniente de un único estudio clínico que describe los criterios para la extubación de los recién nacidos. En esencia esta evidencia se consideró junto con la experiencia de los expertos para formular una recomendación basada en consenso.

#### 5.1.4.11.3. **Recomendación**

**17.** En los RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional, se recomienda que en los casos de indicación de extubación, se deban cumplir todos los siguientes criterios:

- Estabilidad clínica
- Mejoría de la Radiografía de Tórax
- Evidencia de una adecuada respiración espontánea
- Gases arteriales estables con una saturación de oxígeno dentro de un rango apropiado,  $FiO_2 < 0.4$
- Frecuencia ventilatoria mecánica  $\leq 20$ /min
- Presión media de la vía aérea  $\leq 6$  cm H<sub>2</sub>O

#### **Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$ , recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 5.1.4.11.4. **Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de retirar el soporte ventilatorio invasivo en aquellos neonatos que lo requirieron como parte del tratamiento del SDR del RN.

#### 5.1.4.11.5. **Resumen de hallazgos**

En la búsqueda de la literatura se identificó un estudio clínico (45) con el propósito de identificar predictores de extubación exitosa en niños con SDR. La población correspondió a recién nacidos pretérminos con peso promedio de 1158,6 (+/- 150,6 g). Los autores midieron los valores de función pulmonar en los RNPT con extubación exitosa (considerada si no se requería reintubación en las siguientes 72 horas post extubación) comparados con los que tuvieron extubación no exitosa. Usaron los siguientes criterios para la extubación de los recién nacidos: estabilidad clínica, mejoría de la radiografía de tórax, evidencia de una adecuada respiración espontánea, gases arteriales estables con una saturación de oxígeno dentro de un rango apropiado,  $FiO_2 < 0,4$ , frecuencia ventilatoria mecánica  $< 12$ /min y presión inspiratoria pico  $< 20$  cm H<sub>2</sub>O. Se debía cumplir con todos para considerar la extubación.

#### 5.1.4.11.6. **Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

El grupo de expertos evaluó cada uno de los criterios, consideró importante dejar abierto el criterio de los gases arteriales estables con una saturación de oxígeno dentro de un rango apropiado teniendo en

cuenta las alturas diferentes de las ciudades de Colombia. Solo se consideró modificar el criterio de presión inspiratoria pico, y utilizar la presión media de la vía aérea menor de 6 cm H<sub>2</sub>O, porque hubo consenso en que el valor original del estudio estaba muy por encima de los valores esperados para considerar la extubación en un RNPT, y se decidió modificarlo. El resto de criterios se mantuvieron igual.

#### **5.1.4.11.7. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.1.4.11.8. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Se deben tener unos criterios claros de extubación para hacerlos en una forma oportuna y así favorecer el manejo respiratorio espontáneo del recién nacido. Los riesgos inherentes a una ventilación prolongada son la infección que podría llevar a neumonía relacionada con el uso del ventilador, el volu y barotrauma con las consecuencias conocidas entre ellas la DBP.

#### **5.1.4.11.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que sus hijos sean intubados cuando tengan una falla respiratoria definida por el grupo medico a cargo.

#### **5.1.4.11.10. Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional. No implica uso de recursos adicionales.

#### **5.1.4.11.11. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.1.4.11.12. Recomendaciones para investigación**

Estudios en los que se pruebe la utilidad de aplicar una lista de chequeo previo a la extubación en los recién nacidos que presenten ventilación mecánica por diferentes causas.

#### 5.1.4.11.13. **Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de recién nacidos con SDR que han requerido ventilación mecánica y han requerido reintubación por falla en la extubación.

#### 5.1.4.12. **Preguntas 18 y 19**

##### 5.1.4.12.1. **Pregunta 18**

En el RNPT menor de 1000 g y/o 28 semanas de edad gestacional que recibió ventilación mecánica, o en el mayor de 28 semanas y más de 1000 g pero con más de siete días de ventilación, ¿es más efectiva la extubación a CPAP nasal comparado con extubación a ventilación mecánica no invasora (VMNI) o cánula nasal?

##### 5.1.4.12.2. **Pregunta 19**

En RN pretérmino mayor de 1000 g y/o 28 semanas de edad gestacional con SDR que requirió ventilación convencional ¿es más efectiva la extubación a CPAP, comparado con cánula nasal o cámara cefálica?

##### 5.1.4.12.3. **Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 18 y 19)**

Se encontró evidencia que muestra que el CPAP nasal y la ventilación no invasiva son las mejores estrategias pos extubación y se deben de emplear en los RNPT con SDR para evitar reintubación, así como la disminución en otros desenlaces críticos e importantes.

##### 5.1.4.12.4. **Recomendación Preguntas 18 y 19**

**18.** Se recomienda que en neonatos pretérmino con un peso menor de 1250 gr se use un soporte con Ventilación mecánica no invasora (VMNI, o NIPPV por su sigla en inglés) en vez de CPAP nasal posterior a la extubación, para disminuir la probabilidad de falla en la extubación.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta** ⊕⊕⊕

**19.A.1.** En los casos en que no se cuente con NIPPV se recomienda CPAP nasal en vez de cánula nasal de alto flujo. (NIPPV mejor que nCPAP mejor que CNAF)

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊖⊖

**19.A.2** En RN pretérmino en general se recomienda usar el CPAP nasal postextubación para prevenir la falla respiratoria.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊖⊖

#### **5.1.4.12.5. Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de elegir cuál es la mejor estrategia posextubación al retirar el soporte ventilatorio invasivo en aquellos neonatos que lo requirieron como parte del tratamiento del SDR del RN.

#### **5.1.4.12.6. Fundamentación**

Los recién nacidos prematuros con apnea, con SDR y posextubacion pueden recibir asistencia respiratoria en una variedad de formas no invasivas, como son la administración de oxígeno a través de una cánula nasal, la presión positiva continua de las vía aérea nasal CPAPn y la ventilación nasal con presión positiva intermitente (VPPIN).

Las cánulas nasales constituyen una forma de administración de oxígeno o una mezcla de oxígeno y aire a través de dos tubos pequeños y delgados (generalmente de menos de 1 cm de longitud) que se colocan dentro de los orificios nasales sin ocluirlos (46). El oxígeno suministrado por medio de cánulas nasales de "flujo bajo" (CNFB) habitualmente se refieren al uso de velocidades de flujo menores o iguales a 1 l/minuto. Generalmente, el gas que se utiliza no se mezcla (oxígeno al 100 %), no se calienta y no se humidifica. Las CNBF se utilizan habitualmente en recién nacidos prematuros convalecientes, a menudo con DBP (47). Por el contrario, las cánulas nasales de "flujo alto" (CNAF) se utilizaron para la administración de oxígeno o una mezcla de oxígeno y aire a los recién nacidos a través de las cánulas nasales a velocidades de flujo mayores de 1 l/minuto. El uso de velocidades de flujo altas en recién nacidos prematuros puede proporcionar presión positiva al final de la espiración (PEEP, Positive End Expiratory Pressure) (48-50). Las CNAF se han utilizado como una alternativa de asistencia respiratoria para los recién nacidos prematuros con apnea, Síndrome de Dificultad Respiratoria o DBP, (sigla en inglés).

El CPAPn se utiliza ampliamente en recién nacidos prematuros y recién nacidos a término, y proporciona una alternativa eficaz y segura para la intubación endotraqueal (51). Adicionalmente se ha demostrado que reduce la falla de la extubación, hace parte del tratamiento de la apnea y el síndrome de dificultad respiratoria (52).

Infortunadamente, ambos sistemas pueden tener efectos adversos. El uso de cánulas binasales para la administración de CPAPn se asocia con traumatismo del tabique nasal y distorsión de los orificios nasales (50,53). Se ha considerado que la CNAF podía causar menos lesión nasal (54); sin embargo, el uso de la CNFA humidificada sin calentar se ha asociado con irritación de la mucosa, obstrucción nasal o hemorragia, además de un posible aumento del riesgo de infección nosocomial (55,56). Por otro lado se puede presentar sobredistensión pulmonar y traumatismo a partir de la PEEP no medida y variable con el uso de cánulas nasales de alto flujo (57). Otros riesgos posibles asociados con la CNAF y el CPAP incluyen distensión o perforación gástrica.

#### 5.1.4.12.7. Resumen de hallazgos

##### Pregunta 19a:

La pregunta incluye las comparaciones en cuanto a la efectividad del CPAP nasal con dos intervenciones diferentes, la ventilación mecánica no invasiva y la ventilación por cánula nasal. Para el abordaje de la pregunta se buscaron estudios que incluyeran cualquiera de las comparaciones, para lo cual se identificaron dos revisiones sistemáticas de la literatura de la colaboración Cochrane (58,59) que incluían las comparaciones de interés. Sin embargo, no fue posible identificar la población de la pregunta en las revisiones sistemáticas ni en los estudios primarios, los cuales tenían poblaciones con pesos por encima de 1000 g, la duración de la ventilación tampoco fue homogénea en la población. El GDG decidió ampliar entonces el peso de los recién nacidos pretérminos a <1250 g.

La revisión sistemática de Cochrane realizada por (59) abordó la pregunta al comparar la ventilación por CPAP nasal con la ventilación con presión positiva intermitente nasal (NIPPV, *Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation*) la cual fue sincronizada en los estudios primarios incluidos. El desenlace principal fue la prevención en la falla de extubación definida como acidosis respiratoria, incremento en los requerimientos de oxígeno, apnea frecuente o grave que lleva a soporte ventilatorio adicional durante la semana pos extubación. La revisión incluyó tres estudios primarios, la población fueron 159 RNPT (<38 semanas de edad gestacional) con pesos promedio de 963 g (+/- 57), 831 g (+/- 193) y 1088 g. Todos los estudios primarios mostraron un resultado a favor de NIPPV en los criterios de prevención de falla respiratoria. El resultado del meta análisis mostró un beneficio a favor de NIPPV con un RR 0,21 (IC95 % 0,10, 0,45) y un NNT 3 (IC95 % 2-5). También se encontró diferencia a favor de NIPPV en la necesidad de reintubación endotraqueal RR 0,39 (IC95 % 0,16-0,97). No se encontró diferencia para la duración de los días de hospitalización ni para la enfermedad pulmonar crónica. El desenlace de mortalidad no fue reportado en la revisión sistemática. La calidad de la evidencia según GRADE para los desenlaces estudiados fue moderada para enfermedad pulmonar crónica y baja para necesidad de



reintubación (ambos desenlaces críticos). Para el desenlace prevención de la falla respiratoria la calidad de la evidencia fue alta (desenlace no considerado por el GDG).

Se amplió la búsqueda original de la revisión sistemática hasta enero de 2012. Se identificaron dos ensayos clínicos. El primero (60) fue un ensayo clínico en idioma chino, incluyó 50 RNPT que recibieron surfactante pulmonar, comparó la eficacia de la ventilación mandatoria intermitente nasal (SIMVnasal) comparado con el CPAPn, encontrando que el primero tuvo una incidencia más baja de falla respiratoria que el segundo (24 % versus 36 %;  $p < 0,05$ ). El segundo ensayo identificado (61) incluyó 48 niños que comparó la tasa de reintubación en la semana siguiente de la extubación en RNPT que fueron aleatorizados en el periodo posextubación inmediato a recibir CPAPn o ventilación mandatoria no invasiva (VMNI) no sincronizada, sin encontrar diferencias en el desenlace.

Los resultados de los dos ensayos clínicos identificados no modifican el resultado de la RSL, por lo cual el GDG decidió basar su recomendación en esta última.

Para la comparación del CPAPn con cánula nasal se identificó una revisión sistemática de Cochrane (58), en la cual compararon cánula nasal de alto flujo (CNAF) con otras formas de ventilación. Identificaron solo un estudio que comparó la CNAF con el CPAPn en niños postextubación, el flujo medio de la CNAF fue de 1,8 L/min, la población incluida fueron 40 RNPT  $< 1250$  g. El desenlace principal estudiado fue la necesidad de reintubación en los siete días siguientes, encontrando una alta incidencia en el grupo de CNAF (12/20) contra el grupo de nCPAP (2/20), con un RR=4,00, IC95 % 1,33-12,05 a favor del CPAPn.

Se identificó un resumen (62) de un trabajo que compara la CPAPn con CNAF, publicado el 21 de marzo de 2012. El desenlace de necesidad de reintubación en los siete días siguientes a la extubación no mostró diferencias estadísticamente significativas CNAF 13 % versus CPAPn 6 % ( $p > 0,05$ ). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2012.02411.x/pdf>

#### **Pregunta 19b:**

Esta pregunta limita la población a los RNPT de un peso mayor de 1000 g o de 28 semanas de edad gestacional. En la búsqueda no se identificó ninguna investigación que incluyera estos rangos de edad, por lo tanto no se realizó restricción por la población y se incluyeron estudios que abarcaran población por encima o debajo del peso seleccionado. La estrategia de búsqueda utilizada fue la misma que para la pregunta 20. Se identificó una revisión sistemática de la literatura de Cochrane (63) en la que se evaluó el efecto del CPAPn comparado con la extubación directa a cámara cefálica. La población estudiada incluía RNPT con peso menor y mayor de 1000, pero incluían hasta de 2000 g, y con una edad

gestacional alrededor de 28 semanas de edad gestacional (máximo <34 semanas). Los desenlaces evaluados fueron falla de la extubación (definida como acidosis, incremento en los requerimientos de oxígeno o apnea frecuente o grave que llevara a soporte ventilatorio adicional), necesidad de reintubación endotraqueal y uso de oxígeno a los 28 días de vida. Incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados con 726 participantes.

Los resultados muestran que la CPAPn es efectiva en comparación con la cámara cefálica en la disminución de la falla de la extubación RR 0,62 (IC95 % 0,51-0,76), pero no en la disminución de la reintubación endotraqueal 0,87 [0,69, 1,08], ni la necesidad de oxígeno a los 28 días, 1,00 [0,81, 1,24].

#### **5.1.4.12.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

Se encontró evidencia de alta calidad para definir que el CPAPn y la ventilación no invasiva son las mejores estrategias posextubación y se deben de emplear en los RNPT con SDR para evitar reintubación, así como la disminución en otros desenlaces críticos e importantes.

#### **5.1.4.12.9. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.1.4.12.10. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Al utilizar el CPAP nasal y la ventilación no invasiva como estrategia posextubación se tiene el beneficio de que se evitan las reintubaciones, principalmente en los RNPT de más bajo peso y edad gestacional que son más propensos a presentar atelectasias y apneas que requieran reintubación. Los riesgos son los inherentes a la utilización de *prongs nasales*, como es el trauma nasal, adicionalmente la potencial posibilidad de presentar fugas de aire.

#### **5.1.4.12.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren la aplicación de un dispositivo, después de retirar el ventilador para evitar una nueva intubación, que les permita poder tener contacto directo con su bebé, además de la posibilidad de cariciarlo y tener en brazos.

#### **5.1.4.12.12. Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los dispositivos necesarios postextubación. No implica uso de recursos adicionales.

#### **5.1.4.12.13. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.1.4.12.14. Recomendaciones para investigación**

Realizar un ensayo clínico con asignación aleatoria, con buen tamaño de muestra, ojalá multicéntrico, en el que se evalué la seguridad y efectividad de la cánula nasal (CN) de alto flujo comparado con el CPAP y la ventilación no invasiva. Con desenlaces diferentes a los estudiados previamente como son DBP, duración del suplemento de oxígeno y hospitalización.

#### **5.1.4.12.15. Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de RNPT con SDR que utilizan CPAP nasal postextubación

#### **5.1.4.13. [Pregunta 20](#)**

##### **5.1.4.13.1. Pregunta**

En el RN pretérmino con SDR que requirió soporte ventilatorio invasivo ¿el uso de corticoides sistémicos para apoyar la extubación, es seguro y eficaz comparado con su no uso, en la disminución de la extubación no exitosa y su influencia en la mortalidad, incidencia de DBP y duración de la ventilación mecánica?

##### **5.1.4.13.2. Respuesta basada en la evidencia**

Se encontró evidencia de calidad heterogénea sobre la efectividad de esteroides para apoyar la extubación. En prematuros ventilados con alto riesgo de edema de la vía aérea, el uso de dexametasona IV disminuyó la necesidad de reintubar y alcanzó una reducción modesta en la incidencia de estridor pos-extubación. Los estudios identificados no evaluaron el impacto de esta práctica en mortalidad, duración de ventilación mecánica o incidencia de displasia broncopulmonar.

El amplio uso de los esteroides con otros objetivos ha permitido conocer los efectos adversos de estos medicamentos en los RNPT. Al menos 2 revisiones sistemáticas (Halliday HL, 2010; Halliday HL, 2003) que comparan diferentes tiempos de uso de esteroides, y que incluyen datos de más de 3000 RNPT, han mostrado incidencia significativa de efectos adversos y asociación con dosis y tiempo de uso. Los efectos adversos a corto tiempo incluyen sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, hiperglucemias, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica y falla del crecimiento. A largo plazo se ha reportado un incremento del riesgo de alteraciones al examen neurológico y parálisis cerebral.

#### **5.1.4.13.3. Recomendación:**

**20.A.** En RNPT que están intubados, y con alto riesgo de edema de vías aéreas (intubación prolongada o reintubación) se recomienda el uso periextubación de dexametasona IV para disminuir la necesidad de reintubación y la incidencia de estridor pos-extubación.

#### **Recomendación débil a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

**20.B.** Se recomienda NO administrar rutinariamente corticosteroides en todos los RNPT con ventilación mecánica.

#### **Recomendación fuerte en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

#### **5.1.4.13.4. Punto de buena práctica.**

**20.C.** Debido a la insuficiente evidencia sobre efectividad de los corticosteroides post-natales para prevenir desenlaces como mortalidad y displasia broncopulmonar, en caso de considerar su utilización en prematuros específicos con SDR, se debe hacer una valoración explícita y juiciosa sobre si los riesgos (conocidos) justifican los beneficios (generalmente hipotéticos).

#### **5.1.4.13.5. Alcance y objetivo de la recomendación**

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de elegir cuál es la mejor estrategia posextubación al retirar el soporte ventilatorio invasivo en aquellos neonatos que lo requirieron como parte del tratamiento del SDR del RN.

#### 5.1.4.13.6. Resumen de hallazgos

Esta pregunta va dirigida a contestar la efectividad de los esteroides como estrategia posextubación. No se abordó el tema del uso como tratamiento o prevención *per se* de enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar en los RNPT. La búsqueda de la evidencia se dirigió a la identificación de investigaciones que compararan el uso de esteroides antes de la extubación del RNPT con intubación endotraqueal, con el objetivo de disminuir los desenlaces posteextubación.

Se identificó una revisión sistemática de la literatura de Cochrane (59) que incluyó tres ensayos clínico (64-66), que comparaban dexametasona IV contra placebo. El objetivo principal de la revisión fue determinar los efectos de los corticosteroides intravenosos en recién nacidos a quienes se les tenía que quitar el tubo endotraqueal o extubar. Uno de los ensayos clínicos (65) incluyó niños con alto riesgo de edema de vía aérea. El peso promedio en el estudio de Couser fue de 1200 g, el de Ferrara incluyó neonatos con un peso > 2000 g y en el estudio de Courtney el peso medio de extubación estuvo entre 2200-2400 g. Todos los estudios utilizaron dexametasona IV, Courtney utilizó tres dosis 0,5 mg/kg y Couser tres dosis de 0,25 mg/kg, aplicadas cada 8 hr, Ferrara utilizó una dosis única de 0,25 mg. El desenlace principal utilizado en los tres estudios fue reintubación endotraqueal. Los estudios no tuvieron riesgos de sesgos, pero tienen intervalos de confianza amplios. La reintubación endotraqueal fue menos frecuente en el grupo de la dexametasona con un RR de 0,18 (IC95 % 0,04-0,97) NNT 12 (IC95 % 6-100). Para los otros desenlaces evaluados, la dexametasona se asoció con una menor incidencia de estridor posextubación (RR 0,39 (0,16-0,93)). No se estudiaron los desenlaces de mortalidad, incidencia de DBP o duración de la ventilación mecánica. Para los desenlaces de seguridad, un solo estudio, Couser, evaluó la glucosuria sin encontrar diferencias entre los dos grupos de pacientes.

El amplio uso de los esteroides con otros objetivos ha permitido conocer los efectos adversos de estos medicamentos en los RNPT, múltiples revisiones sistemáticas (67,68) comparando diferentes tiempos de uso de los esteroides, que incluyen datos de más de 3000 RNPT, han mostrado resultados consistentes de efectos adversos de los esteroides. Los efectos adversos a corto tiempo incluyen sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, hiperglucemias, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica y falla del crecimiento. A largo plazo se ha reportado un incremento del riesgo de alteraciones al examen neurológico y parálisis cerebral. Estos resultados llevan a que el uso este restringido por el riesgo del recién nacido en el momento de tomar la decisión de usar los esteroides. El GDG considera que se deben tomar todas las medidas de precaución con el uso indiscriminado de los esteroides, con una selección apropiada de los niños en quienes el balance riesgo beneficio es claramente a favor del beneficio.

#### **5.1.4.13.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

La evidencia encontrada es de moderada calidad teniendo en cuenta la imprecisión de los resultados, ya que los intervalos de confianza son muy amplios. Adicionalmente la recomendación es débil ya que son más los riesgos que los beneficios.

#### **5.1.4.13.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.1.4.13.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de las aplicaciones de corticoides posnatales son su efecto antiinflamatorio que ayudaría a disminuir la necesidad de reintubación y adicionalmente facilitaría la extubación en aquellos casos en los cuales la intubación ha sido prolongada. Se ha reportado un incremento del riesgo de alteraciones al examen neurológico y parálisis cerebral con su uso.

#### **5.1.4.13.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que no se apliquen los esteroides, a menos que sean más los beneficios esperados que los riesgos y que su uso sea por el menor tiempo posible.

#### **5.1.4.13.11. Implicaciones sobre los recursos**

Ya que la recomendación es en contra de la intervención no implica recursos adicionales.

#### **5.1.4.13.12. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.1.4.13.13. Recomendaciones para investigación**

El Grupo Desarrollador de la Guía y los expertos temáticos consideran que por el momento no hay recomendaciones de investigación.

#### 5.1.4.13.14. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

#### 5.1.4.14. [Pregunta 21](#)

##### 5.1.4.14.1. [Pregunta](#)

¿Cuál es el efecto en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, la incidencia de fugas, la incidencia de DBP y en la duración de la hospitalización de la ventilación sincronizada comparada con la ventilación convencional no sincronizada en recién nacidos pretérmino con SDR que requirieron soporte respiratorio mecánico?

##### 5.1.4.14.2. [Respuesta basada en la evidencia](#)

La evidencia identificada muestra diferencias a favor de la ventilación sincronizada en la incidencia de fugas y duración de la ventilación. Para los desenlaces de muerte e incidencia de DBP no existen diferencias.

##### 5.1.4.14.3. [Recomendación](#)

**21.** En los RNPT que requieren soporte ventilatorio se recomienda la ventilación sincronizada, para disminuir la incidencia de fugas de aire y la duración de la ventilación.

##### [Recomendación fuerte a favor de la intervención](#)

[Calidad de la evidencia: Moderada](#) ⊕⊕⊖

##### 5.1.4.14.4. [Alcance y objetivo de la recomendación](#)

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de elegir cuál es la mejor tipo de ventilación en neonatos que requirieren soporte ventilatorio invasivo como parte del tratamiento del SDR del RN.

##### 5.1.4.14.5. [Fundamentación](#)

Solo hasta el desarrollo de microprocesadores potentes y sensores muy sensibles, fue técnicamente posible ofrecer ventilación mecánica sincronizada con el paciente prematuro. La expectativa es que esta modalidad de ventilación sea más fisiológica y produzca mejores desenlaces en el recién nacido ventilado., ya que en la modalidad sincrónica el recién nacido inicia el movimiento respiratorio y desencadena la asistencia del ventilador, de suerte que puede respirara espontáneamente y no competir o “adaptarse” (“entregarse”) al ciclo ventilatorio impuesto por la máquina.

#### 5.1.4.14.6. Resumen de hallazgos

Se identificó una revisión sistemática de la literatura de Cochrane (69) en la que comparaba la ventilación sincronizada con la no sincronizada en recién nacidos pretérmino con dificultad respiratoria. En la revisión se realizaron las siguientes comparaciones:

Ventilación por presión positiva de alta frecuencia (VPPAF) con ventilación mecánica convencional (VMC)

Ventilación asistida disparada por el paciente (VADP) p Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) comparada con VMC

Ventilación asistida –patient triggered ventilation–, assist control ventilation (ACV) o synchronous intermittent mandatory ventilation (SIMV) comparada con VMC

VAPD versus VISM o ventilación volumen control regulado por presión (VVCPRP) versus SIMV

SIMV más soporte de presión versus SIMV

Nuestra pregunta está dirigida a encontrar diferencias entre la ventilación sincronizada y la no sincronizada por lo cual se seleccionaron las dos primeras comparaciones para generar la recomendación. La población de los ensayos primarios incluyó recién nacidos pretérmino con Síndrome de Dificultad Respiratoria, solo un estudio incluyó RNPT con neumonía y SALAM. La calificación por GRADE de todos los desenlaces fue baja, debido a problemas con la asignación aleatoria y el análisis por intención de tratar de algunos de los estudios y la amplitud del intervalo de confianza (ver tabla GRADE).

Los resultados solamente muestran diferencias a favor de la ventilación sincronizada en los desenlaces incidencias de fugas: neumotórax RR=0,69 (IC95 % 0,51-0,93) y enfisema intersticial pulmonar RR=0,68 (IC95 % 0,49-0,94), y en la duración de la ventilación -34,78 horas (IC95 % -62,11- -7,44). Para los desenlaces de muerte e incidencia de DBP los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas. El desenlace de duración de la hospitalización no fue reportado por la revisión.

#### 5.1.4.14.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

A pesar de que la evidencia a favor de la ventilación sincronizada solo muestra el beneficio en un desenlace crítico que es la duración de la ventilación y no lo muestra para los otros desenlaces críticos evaluados (muerte y DBP), el grupo de expertos consideró por consenso que es preferible el uso de ventilación sincronizada en vez de la ventilación mecánica convencional, justificado, además de las diferencias en los desenlaces reportadas, en un mejor intercambio gaseoso y en la disponibilidad de los equipos nuevos capaces de sincronizar correctamente el esfuerzo respiratoria en los neonatos.



#### **5.1.4.14.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.1.4.14.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de la ventilación sincronizada son: permite que el esfuerzo respiratorio del neonato sea tenido en cuenta pues es este el que inicia la ventilación, facilitando la extubación y la falla de esta. Adicionalmente, permite utilizar modos ventilatorios disparados por el paciente que dan una ventilación mas gentil, disminuyendo la duración de la ventilación y el daño inflamatorio secundario a esta. Los riesgos son los inherentes a estar intubado y recibir una presión positiva: la neumonía asociada al ventilador y las fugas.

#### **5.1.4.14.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren una forma de ventilacion en la cual sus hijos esten mas tranquilos y puedan tener respiracion espontanea, sin competir con el ventilador.

#### **5.1.4.14.11. Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con ventiladores que permitan modos sincronizados. No implica uso de recursos adicionales.

#### **5.1.4.14.12. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.1.4.14.13. Recomendaciones para investigación**

El Grupo Desarrollador de la Guía junto con los expertos temáticos consideran que por el momento no hay recomendaciones de investigación.

#### **5.1.4.14.14. Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de recién nacidos con SDR que requieren soporte ventilatorio en quienes se utiliza ventilación no sincronizada (idealmente 0).

#### 5.1.4.15. [Pregunta 22](#)

##### 5.1.4.15.1. [Pregunta](#)

¿Cuál es el efecto de la ventilación mecánica en las variables gasométricas de recién nacidos pretérmino con SDR?

##### 5.1.4.15.2. [Respuesta basada en la evidencia](#)

No existen datos derivados de ensayos clínicos que apoyen de manera directa unos objetivos gasométricos en la ventilación mecánica en el recién nacido prematuro, así como en el recién nacido a término o próximo al término. Hay protocolos generados por consensos de expertos, apoyados en estudios fisiológicos y raciocinio fisiopatológico.

##### 5.1.4.15.3. [Recomendación:](#)

**22.** Se recomienda que los objetivos gasométricos durante la ventilación mecánica para el recién nacido con SDR sean:

- Normoxemia entre 50–60 mmHg para el recién nacido prematuro y entre 50–70 mmHg para el nacido a término o próximo al término
- Normocapnia en sangre arterial entre 35–50 mmHg
- Con pH > 7,20 para el recién nacido prematuro y entre 7,25–7,45.

#### [Recomendación fuerte a favor de la intervención](#)

[Calidad de la evidencia: Baja](#) ⊕⊖⊖

##### 5.1.4.15.4. [Alcance y objetivo de la recomendación](#)

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la definición de los objetivos gasométricos en los recién nacidos son soporte ventilatorio como tratamiento del SDR del RN.

##### 5.1.4.15.5. [Resumen de hallazgos](#)

No existen datos derivados de ECC que apoyen de manera directa unos objetivos gasométricos en la ventilación mecánica en el recién nacido prematuro, así como en el recién nacido a término o próximo al término. La experiencia acumulada, principalmente de numerosos ensayos realizados con otros fines en diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales, establecen de una manera homogénea y

mayoritaria los valores gasométricos en sangre arterial para la normocapnia entorno a 35–50 mmHg, con valor de pH entre 7,25–7,45; y consideran como “hipercapnia permisiva” valores más elevados de PaCO<sub>2</sub>, siempre con pH > 7,20. Del mismo modo, los valores de PaO<sub>2</sub> para la normoxemia en recién nacidos pretérminos se fijan entre 50–60 mmHg en sangre arterial y para recién nacidos a término entre 50–70 mmHg.

#### **5.1.4.15.6. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

Esta es una pregunta genérica, la cual no es susceptible de responder por una revisión sistemática de la literatura o en un ensayo clínico con asignación aleatoria. La pregunta busca definir los objetivos gasométricos que se deben tener en el recién nacido con SDR que está en ventilación mecánica.

En la búsqueda inicial se identificó la Guía para la Ventilación Mecánica del Recién Nacido realizada por el Servicio de Salud de Andaluz, que abordó la pregunta en el recién nacido pretérmino y a término. Es una recomendación graduada como D (basada en estudios no analíticos y opinión de expertos).

La recomendación fue evaluada por los grupos de expertos, quienes por consenso decidieron adaptar la recomendación de la guía original. No se realizaron modificaciones en los puntos claves de los objetivos gasométricos.

#### **5.1.4.15.7. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación. También se debe contar con equipo para la realización de gasometría sanguínea.

#### **5.1.4.15.8. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de identificar unos objetivos gasométricos son: orienta en la decisión de iniciar un soporte ventilatorio, así como en el retiro de este una vez se haya resuelto la lesión y se mantengan los niveles de ventilación y oxigenación deseados. No se considera que presente riesgos.

#### **5.1.4.15.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres refieren no tener preferencia con relación a esta recomendación, consideran que debe ser decisión médica.

#### **5.1.4.15.10. Implicaciones sobre los recursos**

Esta recomendación no implica utilizar recursos adicionales, ya que en las Unidades de Cuidado intensivo neonatal, como parte del manejo del recién nacido con SDR, se cuenta con la realización de gases como parte del monitoreo.

#### **Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.1.4.15.11. Recomendaciones para investigación**

El Grupo Desarrollador de la Guía junto con los expertos temáticos considera que por el momento no hay recomendaciones de investigación.

#### **5.1.4.15.12. Indicadores de adherencia sugeridos**

No aplica.

#### **5.1.4.16. [Pregunta 23](#)**

##### **5.1.4.16.1. Pregunta**

¿En los recién nacidos pretérmino con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeína-Aminofilina) como tratamiento coadyuvante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?

##### **5.1.4.16.2. Respuesta basada en la evidencia**

Hay evidencia proveniente de análisis secundarios de un experimento de administración profiláctica de cafeína, que en los RN prematuros con ventilación mecánica por SDR, los sujetos asignados a cafeína fueron extubados más exitosamente, con menor frecuencia de reintubación y una aparente reducción en la incidencia de oxígeno-dependencia.

#### 5.1.4.16.3. Recomendación

23. Se recomienda el uso de cafeína en los recién nacidos pretérmino intubados, de muy bajo peso o con riesgo de desarrollo DBP, en quienes se planifique la extubación endotraqueal, para disminuir la falla en la reintubación y la incidencia de displasia broncopulmonar.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊖⊖

#### 5.1.4.16.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en el tratamiento coadyudante a la ventilación mecánica y posterior a esta en los RNPT con SDR del RN.

#### 5.1.4.16.5. Resumen de hallazgos

Esta pregunta se abordó buscando identificar la efectividad de las metilxantinas como tratamiento coadyuvante en lo recién nacidos para el momento de la extubación. Se identificaron tres revisiones sistemáticas de la literatura (70,71) que incluían el tratamiento con metilxantinas. Dos incluían la profilaxis y el tratamiento de la apnea, por lo cual no se incluyeron para generar la recomendación. Una de las revisiones abordó de tema de la profilaxis de la extubación endotraqueal (72), cuyo objetivo fue determinar los efectos del tratamiento profiláctico con metilxantinas sobre el uso de intubación y VPPI y otros efectos secundarios clínicamente importantes en lactantes prematuros sometidos al retiro gradual de la VPPI y en quienes se planifica la extubación endotraqueal.

Los desenlaces principales incluidos en la revisión fueron la falla en la extubación (definida como imposibilidad del destete de la ventilación mecánica o necesidad de reintubación y ventilación mecánica o necesidad de uso de CPAP) y la muerte antes del alta. Los autores identificaron siete ensayos clínicos. Existió heterogeneidad en los ensayos incluidos, hubo un rango amplio de pesos (se incluyeron neonatos desde 500 g hasta menores de 2500 g). En cuatro estudios utilizaron aminofilina o teofilina, en dos estudios utilizaron cafeína, en uno cafeína o teofilina.

Para el desenlace falla en la extubación se incluyeron seis estudios (el estudio CAP 200 (73) no se incluyó porque no midió el desenlace), y el resultado encontrado es que el tratamiento con xantinas (cafeína, teofilina y aminofilina) produce una reducción en la incidencia de falla en la extubación, con una medida de resumen por RR=0,48 (IC95 % 0,32-0,71), sin embargo los estudios incluidos tienen alta heterogeneidad ( $I^2=68,6\%$ ). No se identificó reporte para mortalidad. Solo dos estudios buscaron efectos adversos, en uno de estos no hubo casos para reportar, en el otro estudio se reportaron dos eventos (taquicardia y agitación) que requirieron suspensión del tratamiento. La media de la frecuencia

cardiaca fue más alta en el grupo de la cafeína (no estadísticamente significativo) pero ningún neonato requirió suspensión del medicamento.

En otro de los estudios incluidos en la revisión sistemática (73) hubo una reducción significativa en la tasa de displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad gestacional (RR 0,81 (IC95 % 0,70-0,93)). En los desenlaces neurológicos, el estudio CAP 2006 (74), encontró que hubo una disminución en el retardo cognitivo a las 18 a 21 semanas en el grupo de la cafeína RR 0,83 (IC95 % 0,68-1,01), la tasa de parálisis cerebral RR 0,54 (IC95 % 0,32-0,92) y en el desenlace combinado de muerte o discapacidad mayor RR 0,85 (IC95 % 0,73-0,99).

Bancalari escribió una editorial (75) en la revista NEJM en el año 2006 sobre el uso de la cafeína para la apnea de la prematuridad, llamando la atención sobre la gran prescripción de la cafeína en los prematuros y la necesidad de estudios de seguimiento que evaluaran la seguridad del medicamento, para evitar la experiencia de los esteroides con los desenlaces de neurodesarrollo. En los estudios de seguimiento CAP (76,77) no se demostró riesgo en el desarrollo neurológico en los recién nacidos que recibieron cafeína. En el seguimiento a cinco años (96,3 % de los niños se logró seguir), no hubo diferencias en la incidencia de deterioro cognitivo con un OR=0,97 (IC95 % 0,61-1,55), tampoco se encontraron diferencias para el desenlace de muerte antes de los cinco años OR=0,98 (IC95 % 0,70-1,43). En otra publicación de esta misma cohorte de recién nacidos (78) realizaron un análisis por subgrupos (cafeína para tratamiento de la apnea, como profilaxis de la apnea y para la extubación endotraqueal) encontrando que no existía diferencias en los desenlaces de acuerdo a la indicación de la cafeína, al analizar, según el soporte ventilatorio del recién nacido, se encontraron menos beneficios en el grupo de recién nacidos por lo que no requirieron de ningún soporte ventilatorio comparados con los que recibieron CPAP.

#### **5.1.4.16.6. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

La calidad de la evidencia encontrada es de baja calidad con alto riesgo de sesgos. La población de estudio es muy amplia, entre 500 y 2000 g y se encuentra imprecisión con intervalos muy amplios de confianza. Se trata de una recomendación fuerte teniendo en cuenta la potencial utilidad de las xantinas, más específicamente la cafeína para prevenir apneas y evitar reintubaciones. Aun hace falta evidencia para la disminución del desenlace DBP.

#### **5.1.4.16.7. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de cafeína, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con

disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas de actuales habilitación.

#### **5.1.4.16.8. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios inherentes al uso de xantinas son: la estimulación del centro respiratorio con su potencial beneficio en la disminución de las apneas y por ende la intubación, así como todas las consecuencias inherentes a esta. Actualmente no hay evidencia de su seguridad en estudios de seguimiento a largo plazo. Se pueden presentar trastornos electrolíticos principalmente hiponatremia y alteraciones en la tolerancia de la alimentación.

#### **5.1.4.16.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren el tratamiento con xantinas, ya que estas disminuyen la posibilidad de presencia de apneas.

#### **5.1.4.16.10. Implicaciones sobre los recursos**

La administración de cafeína, una de las xantinas implicaría recursos adicionales, ya que es un medicamento que no hace parte del plan obligatorio de salud.

#### **5.1.4.16.11. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.1.4.16.12. Recomendaciones para investigación**

Realizar un ensayo clínico con asignación aleatoria en el cual se evalúe el uso de la cafeína tempranamente en el RNPT con o sin SDR y la disminución de la DBP, en una población más específica.

#### **5.1.4.16.13. Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de RNPT con SDR que utilizan xantinas postextubación.

## 5.2. Tópico 2. Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio (SALAM)

### 5.2.4. Prevención

#### 5.2.4.12. Preguntas 24 y 25

##### 5.2.4.12.1. Pregunta 24

En presencia de líquido teñido de meconio, ¿la aspiración rutinaria de la cavidad oral antes de la salida de los hombros disminuye la incidencia de Síndrome de Aspiración de Líquido Meconiado (SALAM), comparado con la no aspiración?

##### 5.2.4.12.2. Respuesta basada en la evidencia

Un experimento multicéntrico de buena calidad y con tamaño de muestra grande no encontró diferencias en SALAM o en mortalidad en niños a término con líquido teñido de meconio entre aquellos asignados a aspiración oro y nasofaríngea intraparto y los que no la recibieron.

##### 5.2.4.12.3. Recomendación

**24.** En recién nacidos con líquido teñido de meconio, se recomienda NO realizar aspiración rutinaria de orofarínge o nasofarínge durante el parto antes de la salida de los hombros para la prevención de SALAM o muerte.

##### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

##### 5.2.4.12.4. Pregunta 25.

En los recién nacidos con líquido amniótico meconiado y no vigorosos en el postparto inmediato, ¿la aspiración a través de intubación endotraqueal, disminuye la incidencia de SALAM, comparado solo con aspiración de la cavidad oral?

##### 5.2.4.12.5. Respuesta basada en evidencia

Se encontró evidencia que sugiere que la práctica actual de intubación endotraqueal y aspiración de meconio en niños vigorosos debe ser abandonada. En el caso de niños no vigorosos (con evidencia de



depresión post-neonatal inmediata, no se han realizado experimentos aleatorios controlados aparentemente porque se considera no ético asignar aleatoriamente niños deprimidos y con líquido amniótico meconiado a no ser intubados. A pesar de no haber evidencia empírica, el consenso de la comunidad científica parece ser que la aspiración a través de intubación endotraqueal debe ser reservada para neonatos deprimidos o no vigorosos o en aquellos que presenten signos de dificultad respiratoria en la evaluación inicial.

#### 5.2.4.12.6. Recomendación

**25.A.** En niños no vigorosos con líquido amniótico meconiado, se recomienda la aspiración a través de intubación endotraqueal.

**Fuerza de la recomendación débil a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja** ⊖⊖⊖, **recomendación basada en opinión de expertos.**

**25.B.** En niños vigorosos con líquido amniótico meconiado, se recomienda NO hacer rutinariamente aspiración a través de intubación endotraqueal, ya que la evidencia muestra que no cambia el riesgo de SALAM o muerte.

**Fuerza de la recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

#### 5.2.4.12.7. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, ginecólogo, pediatra y/o neonatólogo en el manejo del recién nacido con líquido amniótico teñido de meconiado.

#### 5.2.4.12.8. Fundamentación

Prenatalmente la prevención se apoya en la toma de medidas dirigidas a disminuir la hipoxia crónica y la asfixia intraparto. La succión intraparto de la nasofaringe después de que saliera la cabeza y antes de la salida de los hombros se consideraba el manejo estándar desde hace 25 años basado en el estudio de Carson y colaboradores donde se encontró disminución de la incidencia de SALAM succionando la orofaringe en el periné, durante el parto. Sin embargo, en las recomendaciones actuales de reanimación neonatal no hay un consenso, falta evidencia que soporte esta conducta.

#### 5.2.4.12.9. Resumen de hallazgos

Pregunta 24:

No se identificaron revisiones sistemáticas de la literatura que abordaran la pregunta.

Se identificó un solo ensayo clínico (79) con asignación aleatoria que responde la pregunta, comparó la efectividad de la succión orofaríngea y nasofaríngea con la no succión durante el parto antes de la salida de los hombros, para la prevención de SALAM. Es un estudio multicéntrico, se realizó en 11 hospitales de Argentina y en un hospital de Estado Unidos, con asignación aleatoria y enmascaramiento de la aleatorización adecuados. Es un estudio con una población grande, de 2514 neonatos (1263 en el grupo de intervención y 1251 en el grupo control). Incluyó recién nacidos > 37 semanas de edad gestacional, con líquido amniótico teñido de meconio de cualquier consistencia, presentación cefálica tanto parto vaginal como parto por cesárea, y excluyó recién nacidos con malformaciones congénitas mayores. Las características de la población de ambos grupos son similares (edad materna, primigestantes, cuidado prenatal pobre, complicaciones durante el embarazo, consistencia del líquido meconiado) y en las características propias de los recién nacidos (peso, talla pequeña para la edad gestacional y sexo femenino). El análisis de los resultados fue por intención de tratar.

El resultado de este ensayo clínico fue que la incidencia de SALAM entre los dos grupos fue similar (4 % versus 4 %) RR=0,9 (IC95 % 0,6-1,3), no se encontraron diferencias para la mortalidad RR=0,4 (IC95 % 0,1-1,5). Tampoco se encontraron diferencias en fugas de aire, duración de la ventilación mecánica, tratamiento con oxígeno o estancia hospitalaria.

Pregunta 25:

No se identificaron revisiones sistemáticas de la literatura ni ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparara la intervención de intubación endotraqueal y aspiración de meconio con solo la aspiración de la cavidad oral en recién nacidos no vigorosos. Existe una RSL (80) que compara la intervención en niños vigorosos, sin encontrar diferencias en la mortalidad (1,73 (0,37-8,12)), síndrome de aspiración del meconio (1,29 (0,80-2,08)) o necesidad de oxígeno (1,49 (0,86-2,60)). La conclusión de los autores es que la práctica actual de intubación endotraqueal y aspiración de meconio en niños vigorosos debe ser abandonada; la intubación endotraqueal debe ser reservada para neonatos deprimidos o no vigorosos o en aquellos que presenten signos de dificultad respiratoria en la evaluación inicial, esta última conclusión la sacan en referencia a los ensayos clínicos incluidos en la revisión que tenía niños no vigorosos, pero no fue posible verificarlo en los estudios primarios al hacer la revisión de cada uno.

Se encontraron reportes de estudios observacionales (81) que reportan que en niños no vigorosos la frecuencia de síndrome de aspiración de meconio es del 46 %, y del total de niños que desarrollaron

SALAM, el 90 % eran no vigorosos. Es muy probable que la falta de la existencia de ensayos clínicos en niños no vigorosos sea debido al componente ético de la investigación. En niños no vigorosos no es posible comparar la intubación endotraqueal más aspiración de meconio contra no intubar o con solo la aspiración de la cavidad oral, ya que estaríamos exponiendo a los niños a un riesgo mayor de complicaciones, incluso sin la evidencia de los ensayos clínicos es lógico pensar el riesgo de estos niños al revisar los estudios observacionales sobre el tema.

#### **5.2.4.12.10. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

La calidad de la evidencia encontrada es de baja, ya que los estudios encontrados presentan alto riesgo de sesgo teniendo en cuenta cómo se realizó la asignación aleatoria y el del análisis realizado. Por tal motivo no hay una recomendación sino una sugerencia en el manejo del recién nacido no vigoroso que nace con líquido amniótico teñido de meconio.

#### **5.2.4.12.11. Requisitos estructurales**

Se requiere una sala de parto con disponibilidad de equipo de aspiración con tubos especiales para aspirar meconio y sondas de aspiración gruesas, calibre 10 o 12. Deben contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas de habilitación actuales, según el nivel de atención.

#### **5.2.4.12.12. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los potenciales beneficios de la aspiración e intubación en caso de un recién nacido no vigoroso con líquido amniótico meconiado serían la visualización y aspiración directa del líquido en la tráquea, sin embargo hay que tener presente que dado la fisiopatología de la enfermedad la posibilidad de que muchos de estos niños ya se hubieran aspirado en el útero. Los riesgos son los inherentes a la intubación endotraqueal en neonatos en el momento de la adaptación neonatal.

#### **5.2.4.12.13. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que sus hijos, en caso de tener líquido amniótico teñido de meconio y no nacer “Bien”, sean intubados y aspirados en el momento del parto.

#### **5.2.4.12.14. Implicaciones sobre los recursos**

No implica la utilización de recursos adicionales, ya que en sala de partos se cuenta con lo necesario para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.2.4.12.15. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.2.4.12.16. Recomendaciones para investigación

El Grupo Desarrollador de la Guía y los expertos temáticos consideran que por el momento no hay recomendaciones de investigación.

#### 5.2.4.12.17. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RN que nace con LAM que son intubados en sala de partos.

### 5.2.5. Tratamiento

#### 5.2.5.12. Pregunta 26

##### 5.2.5.12.1. Pregunta

En el RN con SALAM, ¿cuáles son las indicaciones para iniciar un soporte ventilatorio?

##### 5.2.5.12.2. Respuesta basada en la evidencia

Se encontró evidencia que ayuda a determinar cuáles deben ser las indicaciones para iniciar soporte ventilatorio, estas indicaciones fueron discutidas con el GDG quienes consideraron que eran adecuados para su aplicación en Colombia.

##### 5.2.5.12.3. Recomendación:

**26.** Se recomienda en los recién nacidos con SALAM iniciar ventilación mecánica cuando:

- PaO<sub>2</sub> <50 mmHg o saturación de oxígeno <92% con una FiO<sub>2</sub>>0,7
- PCO<sub>2</sub> >60 mmHg
- Apnea clínicamente significativa o deterioro clínico determinado por el neonatólogo

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖ , recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 5.2.5.12.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar un soporte ventilatorio en el tratamiento de los recién nacidos con SALAM.

#### 5.2.5.12.5. Fundamentación

El líquido amniótico teñido de meconio (LAM) está presente aproximadamente en el 13 % de todos los partos. Sin embargo el Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico meconiado (SALAM) solo ocurre en el 5 a 12 % de estos casos, siendo menor el porcentaje en los países desarrollados. SALAM se define como dificultad respiratoria es un recién nacido que ha tenido LAM y sus síntomas no se explican por otra razón. La proporción de casos de SALAM ha disminuido desde 1990, la principal razón para esto ha sido la reducción de los nacimientos después de la 41 semanas de gestación (82,83).

La aspiración de meconio puede producir un bloqueo mecánico parcial resultando en un efecto de válvula donde el aire inhalado puede entrar al alveolo pero no puede salir, produciéndose atrapamiento de aire y desarrollo potencial de fugas aéreas. El riesgo estimado de neumotórax es del 15-33 %. La obstrucción total lleva a colapso alveolar y desarrollo de alteración en la ventilación/perfusión. La presencia de meconio en la vía aérea puede inducir una respuesta inflamatoria, con la liberación de citoquinas que dañan directamente el parénquima pulmonar, permitiendo una fuga proteica y neumonitis con edema pulmonar hemorrágico. Adicionalmente el meconio puede inactivar el surfactante endógeno desplazándolo de la superficie alveolar e inhibiendo su habilidad para disminuir la tensión superficial lo que produce atelectasias, disminución de la distensibilidad y del volumen pulmonar, resultando en una pobre oxigenación y atelectasias, contribuyendo aún más a la alteración en la ventilación/perfusión (84). La acidosis, hipoxemia o hipercapnia asociada a la aspiración de meconio en útero o posnatalmente pueden desarrollar hipertensión pulmonar persistente (84).

La presentación clínica del SALAM depende del grado de hipoxia en útero y la consistencia del meconio inhalado. Los recién nacidos que nacen con meconio espeso y deprimidos al nacimiento tienen más riesgo de complicaciones respiratorias comparados con aquellos que están vigorosos y tienen meconio claro. La dificultad respiratoria con cianosis, quejido, aleteo nasal retracciones y marcada taquipnea se desarrolla rápida y progresivamente después del nacimiento. Al examen físico se evidencia sobreinflación pulmonar con aumento del diámetro anteroposterior "tórax en tonel". A la auscultación se encuentran crépitos y roncus difusos. Los síntomas progresan durante 12 a 24 horas, cuando el meconio migra a la periferia pulmonar. En los cuadros severos es frecuente observar el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente con hipoxemia refractaria (85).

El diagnóstico de SALAM debe sospecharse ante una dificultad respiratoria de comienzo precoz en un neonato con hipoxia intraparto que precisó reanimación, observándose meconio en tráquea e impregnación meconial de piel y cordón umbilical y cuyo SDR no se explique por otra causa (83).

Radiológicamente lo más característico es la presencia de condensaciones alveolares algodonosas y difusas, alternando con zonas de sobredistensión con atrapamiento de aire (86). Es común encontrar neumotórax y neumomediastino. Los gases arteriales muestran hipoxemia. La hiperventilación puede resultar en alcalosis respiratoria, aunque con un cuadro severo usualmente se encuentra acidosis mixta e hipoxemia. La comparación de los valores de saturación de oxígeno en el brazo derecho y una extremidad inferior obtenidos por pulsoxímetro, puede ayudar a identificar a los pacientes con cortocircuito de derecha a izquierda e hipertensión pulmonar. Estos hallazgos se confirman con una ecocardiografía.

Prenatalmente la prevención se apoya en la toma de medidas dirigidas a disminuir la hipoxia crónica y la asfixia intraparto. La succión intraparto de la nasofaringe después de que saliera la cabeza y antes de la salida de los hombros se consideraba el manejo estándar desde hace 25 años basado en el estudio de Carson y colaboradores (87), donde se encontró disminución de la incidencia de SALAM succionando la orofaringe en el periné, durante el parto. En las recomendaciones actuales de reanimación neonatal se encuentra la succión endotraqueal e intubación de cualquier recién nacido no vigoroso sin importar si el meconio es espeso o claro.

Los pacientes con SALAM deben estar idealmente en una unidad de cuidado intensivo neonatal con monitoreo continuo de frecuencia cardíaca, respiratoria, presión arterial y pulso oximetría. En el paciente críticamente enfermo se debe tener acceso arterial, umbilical o periférico, tanto para monitoreo invasivo como para evaluación del estado ácido base, oxigenación y ventilación.

En manejo del recién nacido con SALAM es principalmente de soporte evitando los periodos de hipoxia alveolar que conducen a vasoconstricción pulmonar y al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente. Por lo anterior, se debe suministrar oxígeno buscando tener saturación arterial por encima de 90 mm Hg. Dependiendo de la severidad de la dificultad respiratoria se requiere soporte ventilatorio convencional, el cual va desde oxígeno suplementario y CPAP hasta Ventilación mecánica (VM) y de alta frecuencia (VAFO) (88). Cerca del 30 % de los recién nacidos con SALAM severo requieren VM, encontrándose mejoría en la oxigenación cuando la presión positiva al final de la expiración se mantiene entre 4 y 7, sin embargo, la seguridad de esto no ha sido determinada, puede producir atrapamiento de aire y riesgo de neumotórax. Teniendo en cuenta el alto riesgo de fugas aéreas algunos clínicos prefieren administrar oxígeno al 100 % antes de usar presión positiva. La ventilación de alta frecuencia se utiliza como terapia de rescate cuando ha fallado la ventilación convencional. Algunas

veces el surfactante es administrado a recién nacidos con SALAM, teniendo en cuenta que el meconio inactiva en surfactante endógeno y su producción disminuye por el daño alveolar que se presenta (89).

#### **5.2.5.12.6. Resumen de hallazgos**

Es una pregunta dirigida a definir de manera clara los criterios para el soporte ventilatorio de los recién nacidos con SALAM. Basados en la búsqueda de las preguntas 26, 27, 29 y 30 se seleccionó un ensayo clínico con asignación aleatoria desarrollado por Vain (79) que comparó la efectividad de la succión orofaríngea y nasofaríngea con la no succión durante el parto antes de la salida de los hombros, para la prevención de SALAM. Fue realizado en 11 centros hospitalarios de Argentina y uno de Estados Unidos. Entre los desenlaces medidos incluían la incidencia de SALAM y la necesidad de ventilación mecánica por SALAM. Este último estaba definido como cualquiera de los siguientes (1)  $paO_2 < 50$  mmHg o saturación de oxígeno  $< 92\%$  con una  $FiO_2 > 0,7$ , (2)  $pCO_2 > 60$  mmHg, o (3) Apnea clínicamente significativa o deterioro clínico determinado por el neonatólogo.

En una revisión narrativa de Goldsmith sobre el tratamiento ventilatorio de los recién nacidos con SALAM. Se hace énfasis en el objetivo del manejo, evitar un atrapamiento de aire adicional y la posibilidad de fugas aéreas, se debe de tratar inicialmente con oxígeno, sin presión positiva de ningún tipo. Se debe de mantener la saturación de oxígeno entre 90 y 95 % para una  $PaO_2$  tan alta como de 90 mm Hg, para evitar el desarrollo o empeoramiento de la hipertensión pulmonar persistente neonatal. Se recomienda iniciar la ventilación mecánica en aquellos niños que tienen una  $PaO_2 < 50$  mm Hg con una  $FiO_2 > 0,7$  a 0,8,  $PCO_2 > 60$  mm Hg o acidosis persistente ( $pH < 7,25$ ), hipertensión pulmonar y compromiso circulatorio con alteraciones en la presión sanguínea sistémica y mala perfusión (90).

Estos criterios fueron discutidos con el GDG quienes por consenso consideraron que eran adecuados para la aplicación en Colombia.

#### **5.2.5.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

Estos criterios fueron discutidos con el GDG quienes por consenso consideraron que eran adecuados para la aplicación en Colombia.

#### **5.2.5.12.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.2.5.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

En los recién nacidos con SALAM es beneficioso iniciar soporte ventilatorio precozmente cuando se tengan requerimientos altos de oxígeno y trabajo respiratorio importante, teniendo en cuenta la principal complicación del SALAM, la HTPPN. Los riesgos son la alta posibilidad de fugas aéreas dado la fisiopatología del síndrome, adicionalmente el riesgo de infección asociada al ventilador.

#### **5.2.5.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

En caso de tener un hijo con líquido amniótico teñido de meconio, los padres prefieren que se inicie la ventilación mecánica si presentan falla para respirar y el equipo médico lo considera necesario.

#### **5.2.5.12.11. Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional. No implica uso de recursos adicionales.

#### **5.2.5.12.12. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.2.5.12.13. Recomendaciones para investigación**

Evaluar la utilidad de una lista de chequeo para definir extubación en los RN en ventilación mecánica.

#### **5.2.5.12.14. Indicadores de adherencia sugeridos**

No aplica.

#### **5.2.5.13. Preguntas 27 y 28**

##### **5.2.5.13.1. Pregunta 27**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del CPAP comparado con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SALAM que requieren soporte ventilatorio?



#### 5.2.5.13.2. Respuesta basada en evidencia

No se encontró evidencia publicada que compare la efectividad y seguridad del CPAP y la ventilación mecánica convencional.

#### 5.2.5.13.3. Pregunta 28

¿Cuáles son la efectividad y seguridad de la ventilación de alta frecuencia comparadas con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SDR por SALAM que requieren soporte ventilatorio?

#### 5.2.5.13.4. Respuesta basada en evidencia

No hay estudios comparativos experimentales que contrasten ventilación de alta frecuencia y convencional en el manejo del niño con SALAM. La búsqueda identificó revisiones narrativas que mencionan series de casos tratadas. El manejo descrito en dichas series cambia de acuerdo con el estado fisiológico del paciente con SALAM. En general inician con ventilación convencional (SIMV) y buscan adecuada oxigenación con las presiones inspiratorias y medias más bajas posibles para disminuir el riesgo de barotrauma. Cuando esta modalidad fracasa y es necesario aumentar los parámetros ventilatorios, suelen pasar a ventilación de alta frecuencia. En tres series de casos cerca del 30% de los niños con SALM son manejados con alta frecuencia.

#### 5.2.5.13.5. Recomendación Preguntas 27 y 28

27. En niños con SALAM que requieran soporte ventilatorio, se recomienda NO iniciar el manejo con CPAP sino con ventilación mecánica convencional.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención (Ventilación mecánica convencional)**

**Calidad de la evidencia: Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$ , recomendación basada en opinión de expertos.**

28. En los RN con SALAM que requieren soporte ventilatori se recomienda iniciar con ventilación mecánica convencional sincronizada y utilizar la ventilación de alta frecuencia como terapia de rescate.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$ , recomendación basada en opinión de expertos.**

#### 5.2.5.13.6. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar un soporte ventilatorio en el tratamiento de los recién nacidos con SALAM

#### 5.2.5.13.7. Fundamentación

Los pacientes con SALAM deben estar idealmente en una unidad de cuidado intensivo neonatal con monitoreo continuo de frecuencia cardiaca, respiratoria, presión arterial y pulso oximetría. En el paciente críticamente enfermo se debe tener acceso arterial, umbilical o periférico, tanto para monitoreo invasivo como para evaluación del estado ácido base, oxigenación y ventilación.

En manejo del recién nacido con SALAM es principalmente de soporte evitando los periodos de hipoxia alveolar que conducen a vasoconstricción pulmonar y al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente. Por lo anterior, se debe suministrar oxígeno buscando tener saturación arterial por encima de 90 mm Hg. Dependiendo de la severidad de la dificultad respiratoria se requiere soporte ventilatorio convencional, el cual va desde oxígeno suplementario y CPAP hasta VM. Cerca del 30 % de los recién nacidos con SALAM severo requieren VM, encontrándose mejoría en la oxigenación cuando la presión positiva al final de la expiración se mantiene entre 4 y 7, sin embargo, la seguridad de esto no ha sido determinada, puede producir atrapamiento de aire y riesgo de neumotórax. Teniendo en cuenta el alto riesgo de fugas aéreas algunos clínicos prefieren administrar oxígeno al 100 % antes de usar presión positiva. La ventilación de alta frecuencia se utiliza como terapia de rescate cuando ha fallado la ventilación convencional. El surfactante es algunas veces administrado a recién nacidos con SALAM, teniendo en cuenta que el meconio inactiva en surfactante endógeno y su producción disminuye por el daño alveolar que se presenta.

#### 5.2.5.13.8. Resumen de hallazgos

No se encontró evidencia de ensayos clínicos del tratamiento ventilatorio del SALAM. El manejo convencional se basa en la fisiopatología pulmonar de la enfermedad, en la cual se encuentran áreas de atelectasia y áreas de hiperinflación, además de alteración en la ventilación/perfusión y compromiso de la vía aérea, lo que hace difícil el manejo ventilatorio. La estrategia ventilatoria empleada depende del estado y severidad de la enfermedad, especialmente de la presencia o no de hipertensión pulmonar significativa. En los casos sin presencia de hipertensión pulmonar, los objetivos gasométricos son mantener un  $\text{pH} > 7.3$ ,  $\text{PCO}_2$  entre 40 y 50 mm Hg y la  $\text{PO}_2$  ligeramente por encima de lo esperado para un prematuro con SDR, entre 70 y 80 mm Hg, empleando presión inspiratoria pico (PIP) que no exceda los 25 cm de H<sub>2</sub>O, con frecuencias ventilatorias relativamente rápidas (40 a 60 por minuto), una presión positiva al final de la expiración (PEEP) moderada de 4 a 6 cm de H<sub>2</sub>O y un tiempo expiratorio adecuado (0,5 a 0,7 seg) para evitar el atrapamiento de aire. En los casos en los que se sospeche atrapamiento de aire el tiempo expiratorio se debe de aumentar a 0,7-0,9 seg, disminuir el PEEP a 3-4 cm de H<sub>2</sub>O y la frecuencia ventilatoria para permitir un tiempo inspiratorio de hasta 0,25. En los casos en los que el SALAM se acompaña de HTPPN, la estrategia ventilatoria es diferente, se debe de evitar la hipoxemia intermitente manteniendo la  $\text{PaO}_2$  tan alta como 80-100 mm Hg (90). En ambas situaciones

clínicas, con o sin hipertensión pulmonar persistente neonatal (HTPPN), la estrategia de reclutamiento de volumen, con el objetivo de recuperar las áreas de atelectasia y tratar las alteraciones de la ventilación perfusión es la preferida.

Se han usado todos los modos de ventilación mecánica convencional, ninguno ha sido comparado con otro de forma rigurosa. La estrategia más utilizada en el momento son los modos disparados por el paciente (SIMV o A/C), evitando las presiones ventilatorias altas para prevenir posible barotrauma. En caso de requerirse el aumento de parámetros se debe de cambiar a ventilación de alta frecuencia (90). A pesar de la falta de ensayos clínicos, la evidencia sugiere que hay un beneficio de la VAFO como soporte ventilatorio en los neonatos con SALAM severo en los que falla la ventilación convencional. Se han publicado series de bases de datos neonatales que muestran que el 20 a 30 % de los que requieren intubación y ventilación son tratados con ventilación de alta frecuencia, especialmente oscilatoria (91-93).

#### **5.2.5.13.9. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

A pesar de la falta de ensayos clínicos, la evidencia sugiere que hay un beneficio de la VAFO como soporte ventilatorio en los neonatos con SALAM severo en los que falla la ventilación convencional. Se han publicado series de bases de datos neonatales que muestran que el 20 a 30 % de los que requieren intubación y ventilación son tratados con ventilación de alta frecuencia, especialmente oscilatoria (91-93).

#### **5.2.5.13.10. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica y ventilación de alta frecuencia. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.2.5.13.11. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de tratar un recién nacido con SALAM con ventilación mecánica son mejorar la oxigenación y la ventilación; sin embargo, el riesgo más importante dada la fisiopatología de la enfermedad y el compromiso heterogéneo que tiene es la posibilidad de fugas aéreas secundario al uso de presión positiva, así como en compromiso hemodinámico en aquellos niños que requieran parámetros ventilatorios muy altos.

#### **5.2.5.13.12. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres no tienen preferencias por un modo de ventilación específico, esto debe ser decisión de los pediatras y neonatólogos a cargo de la atención de recién nacido. Lo importante es que su hijo esté cómodo y tranquilo.

#### **5.2.5.13.13. Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, según la complejidad de la unidad neonatal se debe contar con al menos un ventilador de alta frecuencia.

#### **5.2.5.13.14. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.2.5.13.15. Recomendaciones para investigación**

Evaluar la efectividad del CPAP en el tratamiento del SALAM no complicado.

#### **5.2.5.13.16. Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de RN con SALAM que requieren soporte ventilatorio convencional y VAFO.

#### **5.2.5.14. Preguntas 29, 30, 31 y 32**

##### **5.2.5.14.1. Pregunta 29**

¿Cuáles son las indicaciones de aplicación de surfactante en recién nacidos con Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico teñido de Meconio (SALAM)?

##### **5.2.5.14.2. Pregunta 30**

¿Cuál es el efecto de la aplicación de una sola dosis de surfactante comparado con la administración de una segunda dosis de este, en los recién nacidos con SALAM?

#### 5.2.5.14.3. Pregunta 31

En recién nacidos con SALAM que requieran segunda dosis de surfactante, ¿es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera?

#### 5.2.5.14.4. Pregunta 32

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la aplicación de surfactante en bolo comparadas con el lavado en los recién nacidos con SALAM?

#### 5.2.5.14.5. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 29 a 32)

Hay una revisión sistemática de experimentos que compara administración de surfactante vs. Placebo y que muestra que la administración de promedio de 4 dosis de surfactante disminuye la necesidad de rescate con ECMO, pero no afecta otros desenlaces críticos. No se evalúa la indicación precisa del uso del surfactante.

Otra revisión sistemática encontró que el lavado broncoalveolar con surfactante diluido se asoció con disminución de mortalidad y necesidad de ECMO.

Ninguna de las evaluaciones controló el efecto de otras modalidades terapéuticas como óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia.

#### 5.2.5.14.6. Recomendación pregunta 29:

**29.A.** En los RN con SALAM se recomienda NO administrar rutinariamente surfactante exógeno.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$  , recomendación basada en opinión de expertos.**

**29.B.** Se recomienda reservar la aplicación de surfactante exógeno para los casos de SALAM con compromiso pulmonar homogéneo y con falla respiratoria refractaria al tratamiento convencional

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Baja  $\oplus\ominus\ominus$**

#### 5.2.5.14.7. Recomendación preguntas 30 y 31

**30.** En los RN con SALAM en quienes se decide administrar surfactante exógeno se recomienda la aplicación de máximo cuatro dosis con un intervalo de aplicación de seis horas.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderado** ⊕⊕⊖

#### 5.2.5.14.8. Recomendación Pregunta 32

**32.** En los RN con SALAM se recomienda NO hacer lavados broncoalveolares con surfactante exógeno. Aunque los resultados de experimentos controlados preliminares son prometedores, falta evidencia y su uso debe restringirse a investigación clínica.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊖⊖

#### 5.2.5.14.9. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de aplicar surfactante en los recién nacidos con SALAM.

#### 5.2.5.14.10. Fundamentación

El tratamiento del Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico Meconiado ha sido controversial un problema, nuevos tratamientos como la ventilación de alta frecuencia y el óxido nítrico inhalado (ONi) se utilizan con frecuencia. Numerosos tratamientos adjuntos como la aplicación de surfactante se han utilizado.

En la alteración que se presenta en el pulmón en los casos de Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico Meconiado se encuentra la interacción de varios elementos como son la obstrucción del flujo aéreo, la disminución del intercambio gaseoso, la alteración en la mecánica pulmonar, la inhibición del surfactante y la hipertensión pulmonar persistente. El surfactante pulmonar es una mezcla de fosfolípidos y proteínas vitales para la función normal del pulmón, su objetivo es la disminución de la tensión superficial, con la finalidad de mantener el volumen alveolar en la espiración. Hay evidencia que la función del surfactante está alterada durante la aspiración de líquido meconiado (89).

En modelos animales se ha encontrado que los ácidos biliares contenidos en el meconio son tóxicos directamente en las células tipo II, que son las encargadas de la producción de surfactante.

En un estudio piloto de siete niños con SALAM tratados con surfactantes, los siete exhibieron una mejoría de la insuficiencia respiratoria (94). De forma similar en otro estudio (95) trataron a 20 neonatos con SALAM grave. Los niños recibieron una dosis intratraqueal de extracto de surfactante bovino (100 mg de fosfolípido/kg). Se observó una mejoría en el índice de oxigenación (IO) y el cociente arterial/alveolar (Pa-Ao<sub>2</sub>) del 75 % en los neonatos tratados durante las seis horas posteriores a la instilación con surfactante.

La justificación para el uso de surfactante es su potencial en estabilizar al recién nacido y disminuir la necesidad de ECMO, de fugas aéreas y la duración de todas las formas de soporte respiratorio. En cuanto al lavado pulmonar con surfactante diluido se ha propuesto como una alternativa, mejorando el curso natural de la SALAM al remover meconio de la vía aérea y aumentando la función del surfactante (83).

#### 5.2.5.14.11. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática de la literatura (*El Shahed Al, 2007*) en la cual el objetivo era evaluar el efecto de la administración de surfactante en el tratamiento de Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico Meconiado en recién nacidos cercanos al término o de término. Se incluyeron estudios que compararon el tratamiento con surfactantes con el tratamiento habitual de neonatos con SALAM en una población de recién nacidos a término o cercanos al término. El desenlace primario evaluado fue mortalidad y los secundarios fueron: tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), presencia de fugas de aire (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar), duración de la ventilación mecánica (días), del suplemento de oxígeno (días), necesidad de suplemento de oxígeno al alta, DBP definida como la necesidad de oxigenoterapia a los 28 días o 36 semanas de edad gestacional, hemorragia intraventricular (cualquier grado) y la HIV grave (grado de III a IV), así como la duración de la estancia hospitalaria (días). Se encontraron cuatro ensayos clínicos con asignación aleatoria controlados. Eran un total de 326 neonatos, no se encontraron diferencias en mortalidad (RR 0,98; IC del 95 %: 0,41 a 2,39). Al evaluar necesidad de requerir ECMO, se ingresaron dos ensayos en los que se evaluó este desenlace (n = 208), encontrando una disminución en los requerimientos de esta de forma significativa (RR 0,64; IC del 95 %: 0,46 a 0,91). El NNT es de seis. Solo en uno de los cuatro estudios (N=40) se informó una reducción estadísticamente significativa de la duración de la estancia hospitalaria (diferencia de medias - ocho días [IC del 95 %: -14 a -3 días]). No hubo diferencias significativas en otros desenlaces evaluados.

En los estudios incluidos en el metanálisis se administraron en promedio cuatro dosis de surfactante con intervalos de seis horas entre ellas.

Se encontró un metanálisis (96) en el cual se incluyeron tanto ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y sin asignación aleatoria en los cuales los pacientes tuvieran SALAM y hubieran utilizado lavado pulmonar con surfactante diluido comparado con no surfactante como control. Se encontraron 2 ECA (n=87) y 8 estudios controlados sin asignación aleatoria (n= 178). Los resultados al hacer el metanálisis encuentran que los lavados con surfactante disminuyen significativamente la mortalidad o necesidad de ECMO (RR 0.34, 95 % CI 0,11, 0,99). Sin embargo, dado que fueron < de 100 niños, los hallazgos no tienen la suficiente evidencia, por lo tanto se requieren más estudios.

Los autores concluyen que en los neonatos con SALAM, la administración de surfactantes podría reducir la gravedad de la enfermedad respiratoria y disminuir el número de neonatos con insuficiencia respiratoria progresiva que requieran apoyo con ECMO. Sin embargo no se encontraron diferencias para los otros desenlaces, además que no se evalúa la eficacia de la aplicación con surfactante comparada o junto a otros tratamientos que actualmente están indicados en muchos niños con SALAM como son el ONi y la VAFO.

#### **5.2.5.14.12. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

En la evidencia encontrada se sugiere que tanto la administración de surfactante como el lavado con este, podrían reducir la gravedad de la enfermedad respiratoria y disminuir el número de neonatos que requieran apoyo con ECMO. Sin embargo no se encontraron diferencias para los otros desenlaces, además no se evalúa la eficacia de la aplicación con surfactante comparada o junto a otros tratamientos que actualmente están indicados en muchos niños con SALAM como son el ONi y la VAFO.

#### **5.2.5.14.13. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de surfactante, ventilación mecánica convencional y de alta frecuencia, así como de ONi. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.2.5.14.14. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de la aplicación de surfactante exógeno son una mejoría en la oxigenación y ventilación al lograr una disminución de la tensión superficial con reclutamiento alveolar, en los casos del lavado ayudaría a retirar restos de meconio y diluirlo y así disminuir el proceso inflamatorio secundario. Los riesgos son los inherentes a la aplicación del surfactante o la realización del lavado, ya que este podría desencadenar una crisis de hipoxemia en un recién nacido crítico.



#### **5.2.5.14.15. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que se aplique surfactante en los niños nacidos con líquido amniótico meconiado solo en caso de que sea necesario y según criterio médico.

#### **5.2.5.14.16. Implicaciones sobre los recursos**

El Surfactante es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### **5.2.5.14.17. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.2.5.14.18. Recomendaciones para investigación**

La eficacia del tratamiento con surfactante como tratamiento coadyudante al tratamiento con ONi y VAFO.

#### **5.2.5.14.19. Indicadores de adherencia sugeridos**

Numero de recién nacidos que tienen diagnóstico de SALAM y se les aplica surfactante pulmonar.

#### **5.2.5.15. [Pregunta 33](#)**

##### **5.2.5.15.1. Pregunta**

¿Cuáles son las indicaciones de uso de antibióticos en recién nacidos con SDR por SALAM?

##### **5.2.5.15.2. Respuesta basada en la evidencia**

La evidencia indica que el uso rutinario (profiláctico) de antibióticos no está justificado y solo se debe considerar el uso de antibióticos en los casos en los cuales se sospecha una infección intraamniótica.

#### 5.2.5.15.3. Recomendación:

**33.** En los RN con SALAM se recomienda el uso de antibióticos solo en los casos donde se identifiquen factores de riesgo de infección: corioamnionitis materna, fiebre materna, taquicardia fetal, RPMO > 24 horas o con falla respiratoria que requiera ventilación.

#### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

#### 5.2.5.15.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar un soporte ventilatorio en el tratamiento de los recién nacidos con SALAM.

#### 5.2.5.15.5. Fundamentación

Estudios experimentales han mostrado un aumento en el crecimiento bacteriano en el líquido amniótico con meconio in vitro. Este crecimiento se da al disminuir la resistencia del huésped, el riesgo de infección intraamniótica se aumenta en presencia de líquido amniótico meconiado. Aunque no hay estudios que muestren que la infección juega un papel en al patogénesis del SALAM, los antibióticos han sido parte del tratamiento de rutina en los casos de SALAM con la finalidad de tratar una infección coexistente o prevenir la neumonía bacteriana secundaria.

Los gérmenes más frecuentemente aislados de la nariz de los recién nacidos a los tres días son el *Staphylococcus epidermidis* (39 %), *aureus* (11 %) y *E. Coli* (8 %). Estos microorganismos solo pueden ingresar al tracto respiratorio por neumonía o sepsis probada debida a intubación endotraqueal después de los tres días de vida.

#### 5.2.5.15.6. Resumen de hallazgos

Se encontraron tres ensayos clínicos sobre el tema, el primero (97), fue con asignación aleatoria en recién nacidos con SALAM con el objetivo de evaluar la utilidad de los antibióticos como parte del manejo de rutina. Se asignaron aleatoriamente al grupo de antibióticos (n=20) donde recibían gentamicina durante siete días, o al grupo de control (n=20) sin recibir antibióticos. El tratamiento de soporte en los dos grupos fue el mismo y fueron comparables en el riesgo basal. En los resultados se encuentra que la severidad y duración de la dificultad respiratoria fue igual en los dos grupos. No se identificó infección en ninguno de los grupos. Se concluyó que el tratamiento empírico con antibióticos no se debe usar en el manejo de rutina de los niños con SALAM.

Se encontró un ensayo clínico controlado (98) cuyo objetivo fue determinar el papel del tratamiento de rutina en el manejo del SALAM. Se excluyeron los niños con posible sepsis, 144 pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, grupo A que recibió ampicilina y gentamicina por siete días comenzando a las 24 o 36 horas de vida y grupo B los controles que no recibieron antibióticos. En tratamiento de soporte en ambos grupos fue el mismo. El desenlace evaluado fue el desarrollo de infección. Se hizo seguimiento hasta los tres meses. Solamente cinco pacientes desarrollaron sepsis con cultivos positivos durante la estancia hospitalaria (tres en el grupo de estudio y dos en el de control). No se encontraron diferencias en los grupos en cuanto a dependencia de oxígeno, día de inicio de alimentación enteral, día en que alcanzan la vía oral plena o duración de la hospitalización. La incidencia de complicaciones fue similar en ambos grupos.

El último estudio fue un ensayo clínico controlado en el cual la hipótesis era que el meconio es estéril y no aumenta el riesgo de neumonía o sepsis en los casos de SALAM, especialmente en aquellos recién nacidos sin factores de riesgo perinatal para infección quienes no necesitan ser intubados para ventilación (99). Se excluyeron del estudio los niños con malformaciones congénitas, infección por TORCHS, malformaciones cardíacas cianóticas, aquellos con fiebre materna, amnionitis, taquicardia fetal, RPMO > 24 horas o con falla respiratoria que requiera ventilación. El grupo de estudio no recibió antibióticos (n=148) y el grupo de antibióticos (n=158) recibió ampicilina 100 mg/kg/día y gentamicina 5 mg/kg/día durante tres días hasta que los cultivos fueran negativos. Se realizó un cultivo de sangre a las seis horas y un segundo cultivo a las 48-72 horas de vida. Ningún cultivo fue positivo ni a las 6 ni 72 horas, no se encontró mortalidad en ninguno de los grupos.

Se encontró una RSL en Cochrane (100) con el objetivo de evaluar la eficacia y los efectos secundarios del uso profiláctico de antibióticos en líquido amniótico teñido de meconio durante el parto para prevenir la infección materna y perinatal. Solo se incluyó un estudio en 120 mujeres embarazadas con líquido teñido de meconio, se comparó el uso de ampicilina-sulbactam (N = 60) versus solución salina (N = 60). No se encontró reducción en la incidencia de sepsis neonatal (RR 1,00, IC 95 % 0,21 a 4,76), ingreso a UCIN neonatal (RR 0,83, IC 95 % 0,39 – 1,78) y endometritis posparto (RR 0,50, IC 95 % 0,18 to 1,38). Sin embargo disminuyó el riesgo de amnionitis (RR 0,29, 95 % CI 0,10 a 0,82).

#### **5.2.5.15.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

La evidencia muestra que el uso de antibióticos de rutina en los casos con SALAM no se requiere, solo se debe utilizar en aquellos casos en los cuales la sospecha de una infección intraamniótica concomitante con la SALAM sea alta.

#### **5.2.5.15.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica, así como laboratorio clínico. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.2.5.15.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de recibir antibióticos son indiscutibles en aquellos niños de alto riesgo en los que se sospecha o se confirma una infección, son el pilar fundamental del tratamiento. Sin embargo, los riesgos de recibir antibióticos si no hay una infección probada es que esto puede llevar a que emerjan cepas bacterianas resistentes a los antibióticos

#### **5.2.5.15.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que se inicien antibióticos en los niños nacidos con líquido amniótico meconiado solo en caso de que tengan riesgos de infección y sea necesario, según criterio médico.

#### **5.2.5.15.11. Implicaciones sobre los recursos**

Los antibióticos utilizados como primera línea en el tratamiento de los recién nacidos con factores de riesgo de infección son medicamentos incluidos en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### **5.2.5.15.12. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.2.5.15.13. Recomendaciones para investigación**

Estudio observacional con seguimiento de RN con SALAM durante los primeros siete días de vida para evaluar la incidencia de infecciones y factores asociados a esta.

#### **5.2.5.15.14. Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de recién nacidos que presentan SALAM y se les aísla un germen como causa de sepsis temprana.

### 5.3. Tópico 3. Neumonía neonatal

#### 5.3.4. Tratamiento

##### 5.3.4.12. [Pregunta 34](#)

###### 5.3.4.12.1. Pregunta

En recién nacidos con neumonía que presentan falla respiratoria, ¿aplicar surfactante comparado con su no aplicación disminuye la gravedad de su enfermedad y sus complicaciones?

###### 5.3.4.12.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia a favor o en contra el uso de surfactante en recién nacidos con neumonía bacteriana. Hay una recomendación de expertos (Sociedad Canadiense de Pediatría), basada en el análisis de subgrupos de un experimento y en informes de series de casos tratadas que recomienda el uso de surfactante en neumonía con índices de oxigenación >15.

###### 5.3.4.12.3. Recomendación:

**34.** En los RN con neumonía que presenten falla respiratoria se recomienda el uso de surfactante solo en los casos donde haya evidencia clínica y radiológica de consumo de surfactante, no como manejo de rutina del RN con neumonía.

###### Recomendación débil a favor de la intervención

**Calidad de la evidencia: Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$ , recomendación basada en opinión de expertos.**

###### 5.3.4.12.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de aplicación de surfactante al recién nacido con neumonía.

###### 5.3.4.12.5. Fundamentación

La neumonía es la infección más común en el neonato y puede ser debido a causas antenatales, perinatales o posnatales. Generalmente hay antecedente de infección ovular o ruptura prolongada de membranas, en que se produce colonización del líquido amniótico con la flora vaginal. Aunque en muchas ocasiones no existen estos antecedentes.

Los gérmenes gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, y otros son frecuentes cuando la enfermedad es secundaria a rupturas prolongadas de membranas. El *Streptococo agalactiae* (estreptococo del grupo B) ocasiona un cuadro agudo acompañado de sepsis que es indistinguible de la enfermedad de membrana hialina. La asociación entre neumonía y conjuntivitis hace pensar en *Chlamydia trachomatis*.

Cuando aparece durante la vida intrauterina es evidente el Síndrome de Dificultad Respiratoria desde el nacimiento, manifestándose con taquipnea, retracciones, aleteo nasal, palidez, cianosis, aspecto tóxico, disminución del murmullo vesicular y signos generales de infección. Ocasionalmente estos signos pueden aparecer después de las primeras 48 horas de vida. En otros niños se manifiesta por agravamiento progresivo del estado general, aparición de fiebre o hipotermia y la perpetuación de dificultad respiratoria que inicialmente pudo ser de origen aspirativo.

En el diagnóstico es muy útil el cuadro hemático con leucocitosis o leucopenia y aumento de las formas inmaduras, así como aumento en los reactantes de fase aguda como la PCR. Las imágenes radiológicas dependen del germen causal, pueden ser neumónicas, atelectásicas, o estar acompañadas de neumotórax o derrame pleural. Cuando el agente infeccioso es el *Estreptococo del grupo B*, los hallazgos son muy semejantes a los encontrados en la enfermedad de membrana hialina.

El tratamiento se basa en la oxigenoterapia y el uso de antibióticos, inicialmente empírico y de amplio espectro con ampicilina más un aminoglicosido buscando cubrir los gérmenes más frecuentemente implicados. En los casos severos se requiere soporte ventilatorio, con CPAP o ventilación mecánica, y soporte inotrópico. Teniendo en cuenta la similitud en la presentación clínica y radiológica se ha empleado el surfactante con buenos resultados como parte del tratamiento en los casos más severos. La evidencia existente que soporte al uso de surfactante en RNT o RNPT tardío con SALAM, en quienes la inactivación de surfactante se ha propuesto como el principal mecanismo de deficiencia de surfactante, similar a la de lo postulado en neumonía congénita.

#### **5.3.4.12.6. Resumen de hallazgos**

Se encontró una RSL de Cochrane ( 101) la cual se realizó con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con surfactante exógeno en la mortalidad y complicaciones respiratorias de los niños neumonía bacteriana, para lo cual se buscaron ensayos clínicos en RNPT > 35 semanas con neumonía durante los primeros 28 días de vida. Se identificaron 28 estudios en la búsqueda inicial, sin embargo al evaluarlos solo dos estudios se relacionaban con la pregunta de investigación (102,103), pero se excluyeron estos dos estudios debido a limitaciones en el diseño y la elección de la población de estudio. En ambos estudios se comparaban neonatos con neumonía con RN con SDR. Todos los recién

nacidos recibieron surfactante, por lo que no se contesta la pregunta de que si la aplicación de surfactante fue efectiva en neumonía bacteriana neonatal.

En las recomendaciones de tratamiento con surfactante de la academia canadiense de pediatría se recomienda su aplicación en recién nacidos con neumonía e índice de oxigenación > 15. Ellos sustentan su indicación en un análisis de subgrupos del ensayo clínico controlado de Lotze y colaboradores (104) que encontró en aquellos niños con sepsis y fueron tratados con surfactante tenían un 40 % de disminución en la necesidad de ECMO. Adicionalmente, de una serie de casos de neonatos con neumonía bacteriana, en los cuales el surfactante pareció ser una terapia benéfica.

#### **5.3.4.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

A la fecha no hay evidencia que soporte o rechace la eficacia del surfactante en recién nacidos con neumonía bacteriana. La falta de evidencia impide hacer alguna recomendación sobre el uso de surfactante en la neumonía bacteriana en recién nacidos a término o cerca al término

#### **5.3.4.12.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe de contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.3.4.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de aplicar surfactante exógeno a los pacientes con neumonía se observan en aquellos casos en los que hay una deficiencia secundaria, con producción reducida de surfactante, disfunción o inactivación. Los riesgos son inherentes a la aplicación de surfactante como es la posibilidad de obstrucción del tubo endotraqueal, la producción de hemorragia pulmonar y la potencial producción de reacciones inmunes con la utilización de surfactante de origen animal.

#### **5.3.4.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que se aplique surfactante en los niños con neumonía solo en caso de que sea necesario y según criterio médico.

#### **5.3.4.12.11. Implicaciones sobre los recursos**

El Surfactante es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

#### 5.3.4.12.12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.3.4.12.13. Recomendaciones para investigación

Realiza un ensayo clínico controlado en el que se evalúe la efectividad del surfactante en los RNPR con neumonía neonatal.

#### 5.3.4.12.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RN con neumonía neonatal que recibe surfactante como tratamiento coadyuvante.

### 5.3.4.13. [Pregunta 35](#)

#### 5.3.4.13.1. Pregunta

¿Cuáles son las indicaciones de soporte ventilatorio en recién nacidos con SDR por neumonía neonatal?

#### 5.3.4.13.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia específica que permitiera definir el inicio de la ventilación mecánica en el recién nacido con neumonía. En reunión de expertos y del GDG se definió por consenso que los criterios para definir intubación y ventilación mecánica son los mismos que definen una falla respiratoria.

#### 5.3.4.13.3. Recomendación:

**35.** Se recomienda Iniciar ventilación mecánica en los recién nacidos con neumonía neonatal cuando cumplan criterios de falla respiratoria.

#### Criterios Clínicos:

- Retracciones (intercostales, supraclaviculares y supraesternales)
- Quejido
- Frecuencia respiratoria > 60 por minuto
- Cianosis central
- Apnea intratable (siempre requiere soporte ventilatorio)
- Disminución de la actividad y movimiento



### Criterios de laboratorio

- $PCO_2 > 60$  mm Hg
- $PO_2 < 50$  mm Hg o saturación de  $O_2$  menor de 80% con una  $fiO_2$  de 1.0
- $pH < 7.2$

### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la Evidencia Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$ , recomendación basada en opinión de expertos.

#### 5.3.4.13.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de iniciar soporte ventilatorio en RN con neumonía.

#### 5.3.4.13.5. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No se encuentra evidencia específica para definir inicio de ventilación mecánica en el recién nacido con neumonía. En reunión de expertos y del GDG se definió por consenso que los criterios para definir intubación y ventilación mecánica son los mismos que definen una falla respiratoria.

#### 5.3.4.13.6. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### 5.3.4.13.7. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de conocer las indicaciones de iniciar ventilación en los RN con neumonía neonatal consisten en poder intervenir de forma oportuna y así evitar complicaciones. Los riesgos no son por la selección de las indicaciones para iniciar ventilación mecánica, si no por el procedimiento en sí, como pueden ser neumonía asociada al ventilador, neumotórax y daño pulmonar.

#### 5.3.4.13.8. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que se inicie ventilación mecánica en caso de que su hijo con neumonía presente falla respiratoria.

#### 5.3.4.13.9. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, no implica de recursos adicionales.

#### 5.3.4.13.10. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.3.4.13.11. Recomendaciones para investigación

Evaluar la utilidad de definir la intubación y el inicio de soporte ventilatorio en RN con neumonía neonatal utilizando una lista de chequeo.

#### 5.3.4.13.12. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

### 5.4. Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN)

#### 5.4.4. Prevención

##### 5.4.4.12. Preguntas 36 y 37

##### 5.4.4.12.1. Pregunta 36

¿Cuál es el efecto de la práctica de cesárea electiva antes de la semana 38 de gestación comparado con la cesárea electiva después de la semana 38 de edad gestacional en la incidencia de Taquipnea Transitoria del Recién Nacido (TTRN) en recién nacidos con SDR?

##### 5.4.4.12.2. Pregunta 37

¿Cuál es el efecto en la incidencia de TTRN de la aplicación de corticoides (betametasona, dexametasona, hidrocortisona) comparado con su no aplicación previo a cesárea electiva en mujeres con < de 38 semanas de gestación?

#### 5.4.4.12.3. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 36 y 37)

La administración antenatal de esteroides en cesárea programada a partir de la semana 37 se asocia con disminución de admisión del RN por dificultad respiratoria, pero no hay evidencia de que afecte mortalidad o incidencia de TTRN. Evidencia observacional apoya que la realización de cesárea con o sin trabajo de parto antes de la semana 38 incrementa el riesgo de TTRN.

Se encontró un estudio controlado que comparó corticoides antenatales contra no uso en cesárea electiva a partir de la semana 37 para la prevención de la TTRN y encontró una reducción en la admisión a URN por dificultad respiratoria. No reporta cambios en la incidencia de desenlaces críticos (mortalidad, incidencia de TTRN). Hay un meta-análisis de estudios de la administración en embarazos prematuros cercanos al término (más de 34 semanas) que muestran que su uso es innecesario ya que la incidencia de dificultad respiratoria (SDR, TTRN) es similar en quienes recibe y quienes no reciben esteroide antenatal, y en el aparte sobre uso de corticoides antenatales para la prevención del SDR del RN se recomienda NO utilizarlos.

#### 5.4.4.12.4. Recomendación Preguntas 36 y 37

**36.** Se recomienda NO realizar cesárea electiva antes de la semana 38 de gestación.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia:** Muy baja ⊖⊖⊖, recomendación basada en opinión de expertos.

#### 5.4.4.12.5. Recomendación:

**37.A.** Se sugiere NO usar esteroides antenatales en mujeres gestantes a término previo a la cesárea electiva para prevenir la taquipnea transitoria del recién nacido.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia:** Baja ⊕⊖⊖

**37.B.** Se recomienda NO usar esteroides antenatales en mujeres gestantes con cesárea electiva programada para ser realizada antes de cumplir las 38 semanas de edad gestacional, para prevenir la TTRN. La práctica más adecuada es aplazar la realización de la cesárea electiva hasta que se cumpla el término de la gestación.

**Recomendación Fuerte en contra de la intervención**

**Calidad de la evidencia:** Baja ⊕⊖⊖

**Nota:** El principal factor de riesgo en el caso de cesárea electiva es la interrupción prematura del embarazo (prematuridad “programada”). El nacimiento electivo antes del término genera riesgos para el recién nacido prematuro adicionales a la TTRN y la falsa sensación de seguridad brindada por la administración antenatal de corticosteroides puede alentar esta práctica inapropiada.

#### 5.4.4.12.6. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al obstetra en el momento que se decide la interrupción de un embarazo con una cesárea electiva antes de las 38 semanas de edad gestacional.

#### 5.4.4.12.7. Fundamentación

Aunque los datos epidemiológicos son variables, la TTRN ocurre en 3,6 a 5,7/ 1000 RN a término (105). La retención de líquido fetal pulmonar es más común en prematuros (hasta 10 veces más /1000 nacidos), y suele coexistir con otros problemas respiratorios como el SDR y aun enmascararlo.

La TTRN es una de las principales causas de trastornos respiratorios, no solo en los RNT sino también en los llamados RNPT tardíos o sea en los mayores de 34 semanas, justo aquel grupo en el que no se indica la administración de esteroides prenatales. Los factores de riesgo incluyen cesárea con o sin trabajo de parto previo, historia familiar de asma, prematurez, macrosomía, hijo de madre diabética. Aunque es importante saber que la incidencia de morbilidad respiratoria disminuye en los casos de cesárea con trabajo de parto previo y con parto vía vaginal (106,107).

El nacimiento es precedido por cambios que ayudan a la transición de la vida intrauterina a la extrauterina. Los principales eventos tienen que ver con el pulmón: 1) la salida del líquido pulmonar 2) el establecimiento de la respiración espontánea, 3) la liberación de surfactante 4) la disminución de la resistencia vascular periférica 5) el cierre del cortocircuito de derecha a izquierda de la sangre que va al corazón.

No solo la compresión del tórax fetal durante el trabajo de parto y su salida por el canal del parto lleva a la salida de grandes cantidades de líquido pulmonar, sino también la liberación de adrenalina fetal induce un cambio en el epitelio pulmonar que cambia de facilitador de excreción de cloro a estimulador de la reabsorción de sodio, por aumento de la expresión de los canales de sodio y esto finalmente conduce a la reabsorción de todo el líquido que estaba dentro de los alvéolos pulmonares.

La TTRN es el resultado de la incompleta reabsorción del líquido de los pulmones del RN y representa un importante diagnóstico y dilema terapéutico en las unidades neonatales. Finalmente la TTRN es un síndrome de retención de líquido pulmonar fetal.

El diagnóstico es clínico y radiológico. Es un diagnóstico de exclusión, de otras patologías respiratorias principalmente: SDR, neumonía, neumotórax y anomalías congénitas y otros de origen no respiratorio, sino metabólico.

El aumento de la frecuencia respiratoria, > de 60/min, generalmente 80-90/min, suele ser característico y el tiempo de instalación es variable y puede ser desde 2-12 h después del nacimiento, acompañado de quejido persistente. La severidad es variable, puede ser leve y de corta duración hasta severa acompañada de hipoxemia importante con requerimientos de O<sub>2</sub> de > del 60 % y soporte respiratorio. La duración puede ser prolongada, hasta 72 h. Debido a la dificultad con el diagnóstico diferencial de neumonía, muchos niños reciben antibióticos hasta que los hemocultivos son negativos a las 48 h y los signos radiológicos como la prominencia de la vasculatura perihiliar, edema interlobar y líquido en las fisuras, se resuelva generalmente en 72 h, pero pueden persistir más allá hasta 5-7 días.

Es importante entonces la regla de la observación de las 2 h, monitoreando estrechamente al RN y si hay persistencia de los síntomas y signos, anotados se hospitaliza en la UCIN, con líquidos intravenosos, tamizaje para infección y O<sub>2</sub> según requiera y soporte respiratorio también, como la administración de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), lo que disminuye notablemente el tiempo de evolución de la enfermedad. La mayoría de los desenlaces son favorables y en raras ocasiones termina en casos de hipertensión pulmonar persistente severa que conduzca al paciente a ECMO (106).

#### 5.4.4.12.8. Resumen de hallazgos

Se encontró una RSL (108) en donde se evalúa la administración profiláctica de corticosteroides a la madre para prevenir morbilidad respiratoria en los casos de cesárea electiva en RNT en comparación con placebo o ningún tratamiento. La comparación es la administración profiláctica de betametasona (N = 467) versus el tratamiento habitual sin esteroides (n = 475) en mujeres con embarazos de feto único o doble a término (37 + 0 semanas o más) que se someten a cesárea bajo anestesia general o regional. No se consideraron los embarazos de trillizos por su baja prevalencia. La betametasona profiláctica parece reducir significativamente el riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales por morbilidad respiratoria (RR 0,15, IC 95 %: 0,03 a 0,64). Sin embargo, no hay una reducción estadísticamente significativa en la incidencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal (RR 0,32, IC 95%: 0,07 a 1,58), taquipnea transitoria del recién nacido (RR 0,52, IC 95 %: 0,25 a 1,11), necesidad de ventilación mecánica (RR 4,07, IC 95 % 0,46 a 36,27) y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (MD) -2.14 días, IC 95% -5,58 a 1,30).

La Guía de Práctica Clínica del AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) sobre aplicación de corticoides antenatales en la recomendación núm. 9 en al pregunta ¿quién debe recibir corticosteroides

prenatales? encontraron que estos de deben de dar a todas las mujeres en riesgo de parto prematuro iatrogénico o espontáneo hasta 34 +6 semanas de gestación. Además en todas las mujeres para las cuales se prevé una cesárea electiva antes del 38 +6 semanas de gestación.

Se encontró un ensayo clínico con asignación aleatoria (109) en mujeres con 34-36 semanas de embarazo con riesgo de parto prematuro inminente, usando Betametasona 12 mg o placebo por vía intramuscular durante dos días consecutivos. Se asignaron al azar 320 mujeres, de las cuales 163 fueron asignadas al grupo de tratamiento y 157 a los controles. El análisis final incluyó 143 lactantes y 130, respectivamente. La tasa de síndrome de dificultad respiratoria fue baja (dos (1,4 %) en el grupo de esteroides, uno (0,8 %) en el grupo placebo,  $p = 0,54$ ), mientras que la tasa de taquipnea transitoria fue alta en ambos grupos (34 (24 %) v 29 (22 %),  $p = 0,77$ ). No hubo una reducción en el riesgo de morbilidad respiratoria con el uso de corticosteroides, incluso después del ajuste para los subgrupos de edad gestacional (34-34 +6 semanas, 35-35 semanas +6, y  $\geq 36$  semanas). El riesgo de morbilidad ajustado fue respiratoria de 1,12 (intervalo de confianza del 95 %: 0,74 un 1,70). Concluyen que el tratamiento prenatal con corticoides en la 34-36 semanas de embarazo no reduce la incidencia de trastornos respiratorios en los recién nacidos.

Otro ensayo pragmático (110), con asignación aleatoria y multicéntrico en mujeres en quienes la cesárea fue planeada a las 37 semanas de gestación o más allá. El grupo de tratamiento recibió dos dosis intramusculares de 12 mg de betametasona en las 48 horas antes del parto. El grupo de control recibió el tratamiento habitual. Consienten participar 998 mujeres, 503 fueron asignadas al azar al grupo de tratamiento. El desenlace primario: ingreso a la unidad de cuidados especiales neonatales. 35 niños entraron en estas unidades con dificultad respiratoria, 24 en el grupo control y 11 en el grupo de tratamiento ( $p = 0,021$ ). La incidencia de la admisión con dificultad respiratoria por lo tanto 0,051 en el grupo control y 0,024 en el grupo de tratamiento con un riesgo relativo de 0,46 a favor del tratamiento (95 % intervalo de confianza 0,23 a 0,93). La betametasona prenatal y retrasar el parto hasta la semana 39 son efectivas para reducir las admisiones a las unidades de cuidados especiales del bebé con dificultad respiratoria después de la cesárea electiva a término.

Un estudio de cohorte (111) con información retrospectiva entre el 1° de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2004 que evalúa la incidencia de los trastornos respiratorios en los recién nacidos únicos, entre 34 y 36 semanas de gestación y que fueron expuestos a corticosteroides prenatales, en comparación con los recién nacidos que no fueron expuestos. Los corticoides utilizados incluyen betametasona, dos dosis de 12 mg administrado por vía intramuscular con 24 horas de diferencia o la dexametasona, 6 mg administrada por vía intramuscular cada 12 horas para un total de cuatro dosis. 1078 neonatos nacidos entre 34 y 36 semanas de gestación fueron evaluados, la información relativa a los corticosteroides prenatales estaba disponible en 1044: 574 neonatos (53,2 %) fueron expuestos a

corticosteroides prenatales y los 470 restantes no (43,6 %). 1018 recién nacidos fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Se diagnosticaron trastornos respiratorios en 140 de los expuestos a esteroides prenatales (24,4 %) y en 382 del grupo no expuesto (81,3 %) ( $p < 0,0001$ ). Desarrollaron RDS 210 recién nacidos (20,6 %): de los cuales 43 fueron expuestos a corticosteroides prenatales y 167 no, (incidencia de SDR fue del 7,5 % y 35,5 %, respectivamente;  $p = 1/40.0001$ ). Parece ser que la exposición de los embarazos de feto único a los corticosteroides prenatales entre 24 y 34 semanas de gestación se asocia con una incidencia significativamente menor de los trastornos respiratorios en recién nacidos entre las 34 a 36 semanas de gestación. Se necesitan más estudios para determinar si la administración de corticoides prenatales a las mujeres que experimentan trabajo de parto prematuro después de 34 semanas de gestación se asocia con un efecto beneficioso similar.

#### **5.4.4.12.9. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

A pesar de que se encuentran estudios en los cuales se ha evaluado la aplicación de corticoides antenatales, la mayoría son en gestantes con edad gestacional antes de las 34 semanas, se necesitan más estudios para determinar si la administración de corticoides prenatales a las mujeres a las que se les va a realizar cesárea electiva antes de las 38 semanas se asocia con un efecto beneficioso similar. El uso sobre las 34 semanas de EG no está recomendado como práctica de rutina, dado que el SDR es menos frecuente y menos severo.

#### **5.4.4.12.10. Requisitos estructurales**

Deben contar con sala de cirugía para la realización de cesáreas electivas, así como disponibilidad de Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con equipos de ventilación invasiva y no invasiva. Se requiere de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.4.4.12.11. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los potenciales beneficios de la aplicación de corticoides son estimulación de la producción y liberación de surfactante, así como favorecer la absorción del líquido pulmonar. Los riesgos son un potencial efecto a nivel sistema nervioso central (SNC); se ha descrito una reducción significativa del perímetro cefálico dado por una disminución del tamaño cerebral.

#### **5.4.4.12.12. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que solo se les realice cesarea en caso de que se este seguro en la madurez de su bebe, no antes de tiempo.

#### **5.4.4.12.13. Implicaciones sobre los recursos**

La realización de cesareas no implica recursos adicionales a los que se tienen en los niveles II y III de atención donde se realizan estas.

#### **5.4.4.12.14. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.4.4.12.15. Recomendaciones para investigación**

Se requiere un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria con buen tamaño de muestra e idealmente multicéntrico en el cual se evalúe la efectividad de los corticoides prenatales en la disminución del SDR en los RNPT tardíos y a término límite.

#### **5.4.4.12.16. Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de recién nacidos pretérmino tardío y término límite (35-37 semanas de gestación) que presentan SDR y requieren ingreso a UCIN

### **5.4.5. Tratamiento**

#### **5.4.5.12. [Pregunta 38](#)**

##### **5.4.5.12.1. Pregunta**

En el paciente a término o cercano al término con TTRN, ¿en qué situaciones se debe considerar la ventilación mecánica?

##### **5.4.5.12.2. Respuesta basada en la evidencia**

No se encontró evidencia específica para esta pregunta, sobre cuándo considerar la ventilación mecánica para tratar la taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN). En reunión de expertos y del GDG se definió por consenso que los criterios para definir intubación y ventilación mecánica son los mismos que definen una falla respiratoria.



#### 5.4.5.12.3. Recomendación:

**38.** Se recomienda iniciar ventilación mecánica en los recién nacidos a término o cercanos al término con TTRN cuando cumplan con los siguientes criterios de falla respiratoria.

#### Criterios Clínicos:

- Retracciones (intercostales, supraclaviculares y supraesternales)
- Quejido
- Frecuencia respiratoria > 60 por minuto
- Cianosis central
- Apnea intratable (siempre requiere soporte ventilatorio)
- Disminución de la actividad y movimiento

#### Criterios de laboratorio

- $PCO_2 > 60$  mm Hg
- $PO_2 < 50$  mm Hg o saturación de  $O_2$  menor de 80% con una  $fiO_2$  de 1.0
- $pH < 7.2$

#### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la Evidencia Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$ , recomendación basada en opinión de expertos.

#### 5.4.5.12.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, pediatra, neonatólogo, personal de enfermería y terapia respiratoria en la decisión de iniciar soporte ventilatorio en el recién nacido con TTRN.

#### 5.4.5.12.5. Fundamentación

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1966 por Avery y colaboradores (112). Se denominó también "pulmón húmedo", "taquipnea neonatal", "síndrome de dificultad respiratoria tipo II" y, más recientemente, maladaptación pulmonar. Predomina en el neonato a término, pero también se observa en pretérmino. Aunque los datos epidemiológicos son variables, la TTRN ocurre en 3,6 a 5,7/ 1000 RN a término (105), hasta valores como 0.33 – 0.55 % (107).

La TTRN representa un edema pulmonar transitorio secundario a reabsorción tardía de líquido pulmonar fetal. El aumento de volumen de líquido produce una reducción en la distensibilidad pulmonar y un aumento de la resistencia de vías aéreas. Los recién nacidos por cesárea electiva tienen

mayor riesgo de presentarla debido a la falta de la presión que el canal del parto ejerce sobre el tórax, con la respectiva compresión torácica. Algunos autores consideran que la TTRN pueda deberse a una deficiencia leve de surfactante. En cualquier caso, lo que se produce es un retraso en el proceso de adaptación pulmonar a la vida extrauterina, que habitualmente se produce en minutos y en estos neonatos se prolonga durante varios días.

Entre los factores de riesgo para presentar la TTRN se encuentran la cesárea electiva, sexo masculino, macrosomía, sedación materna excesiva, trabajo de parto prolongado, fosfatidilglicerol negativo en el líquido amniótico, sobrecarga de líquido a la madre, asma materna, ser hijo de madre diabética, asfixia al nacer, pinzamiento tardío del cordón umbilical, parto en presentación podálica y policitemia fetal (111,113).

La clínica se caracteriza por un cuadro de dificultad respiratoria presente desde el nacimiento, en el que predomina la taquipnea que puede llegar a 100-120 respiraciones por minuto, solapándose en ocasiones con la frecuencia cardíaca. La presencia de quejido, cianosis y retracciones es poco común, aunque pueden observarse en las formas más graves de TTRN. La clínica puede agravarse en las primeras 6-8 horas, para estabilizarse a partir de las 12-14 horas y experimentar una rápida mejoría de todos los síntomas, aunque puede persistir la taquipnea con respiración superficial durante 3-4 días. La auscultación pulmonar puede mostrar disminución de la ventilación.

Los hallazgos en la radiografía de tórax están mal definidos, se pueden encontrar placas normales o hiperinsuflación, infiltrados intersticiales con reforzamiento parahiliar, derrame en cisuras, presencia de líquido pleural, cardiomegalia leve e incluso, patrón reticulogranular. Los gases arteriales revelan acidosis respiratoria e hipoxemia leve a moderada. Dado que la clínica y la radiología son inespecíficas, el diagnóstico es a menudo de exclusión, se deben descartar otras causas de taquipnea como neumonía (los antecedentes prenatales habitualmente sugerirán infección) y deben realizarse los estudios pertinentes para descartar esta etiología (hemograma, proteína C reactiva y cultivos), cardiopatía, hiperventilación central, trastornos metabólicos (como hipoglucemia entre otros), hipotermia o hipertermia y policitemia e hiperviscosidad. Ocasionalmente puede plantearse diagnóstico diferencial con la aspiración de líquido amniótico meconial e incluso con enfermedad de membrana hialina (EMH) leve, sobre todo si se trata de un prematuro de 35-36 semanas.

La TTRN es generalmente benigna y autolimitada, responde bien a la oxigenoterapia. El soporte respiratorio implica un amplio rango de acciones que van desde el uso de oxígeno suplementario hasta la ventilación mecánica. Cuando se hace un diagnóstico de falla ventilatoria, está indicada la ventilación asistida. Los criterios de falla ventilatoria son clínicos y gasométricos: aumento de la frecuencia respiratoria y del trabajo respiratorio, apnea, cianosis, palidez, desaturaciones, taquicardia, jadeos. Y

los criterios gasométricos, que aunque difieren de centro a centro, se está de acuerdo en severa hipoxemia que no mejora con el O<sub>2</sub>, y la pCO<sub>2</sub> cuya indicación para soporte ventilatorio, ha cambiado en los últimos años: >60-65 mmHg con un pH < 7,2. (114)

Durante la enfermedad se debe evitar la sobrecarga de líquidos. Si la frecuencia respiratoria está por debajo de 60 respiraciones por minuto, se permite la alimentación oral; si la frecuencia está entre 60 y 80 respiraciones por minuto, la alimentación debe ser por sonda orogástrica. Si la frecuencia es mayor de 80 respiraciones por minuto se debe suspender la alimentación hasta que se establezca el cuadro clínico. El uso de diuréticos no ha disminuido la duración de los síntomas respiratorios ni los días de permanencia en el hospital. Una evolución desfavorable nos debe hacer pensar en otro diagnóstico. La recuperación normal de la enfermedad se espera que ocurra entre 2 y 5 días y no deja secuelas pulmonares.

#### **5.4.5.12.6. Resumen de hallazgos**

No existen estudios en los cuales se defina la indicación para ventilación en los pocos casos de RN con TTRN que lo requieren.

#### **5.4.5.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

No existe evidencia específica para esta pregunta, sobre cuándo considerar la ventilación mecánica para tratar la taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN). En reunión de expertos y del GDG se definió por consenso que los criterios para definir intubación y ventilación mecánica son los mismos que definen una falla respiratoria.

#### **5.4.5.12.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.4.5.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de conocer las indicaciones de iniciar ventilación en los RN con TTRN consisten en poder intervenir de forma oportuna y así evitar complicaciones. Los riesgos no son por la selección de las indicaciones para iniciar ventilación mecánica, sino por el procedimiento en sí, como pueden ser neumonía asociada al ventilador, neumotórax y daño pulmonar.

#### **5.4.5.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que solo en los casos en los que haya evidencia de falla ventilatoria se inicie soporte ventilatorio.

#### **5.4.5.12.11. Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, no implica de recursos adicionales.

#### **5.4.5.12.12. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.4.5.12.13. Recomendaciones para investigación**

Se deben de realizar estudios de investigación descriptivos observacionales en los cuales se identifiquen las indicaciones para iniciar soporte ventilatorio no invasivo e invasivo.

#### **5.4.5.12.14. Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de RN con TTRN que requieren soporte ventilatorio invasivo y no invasivo.

#### **5.4.5.13. [Pregunta 39](#)**

##### **5.4.5.13.1. Pregunta**

¿Cuáles son las indicaciones de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en el recién nacido con SALAM?

##### **5.4.5.13.2. Respuesta basada en la evidencia**

Se encontró evidencia que apoya el uso de ECMO en situaciones en las que existe insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia cardiorrespiratoria con falta de respuesta a los tratamientos convencionales, como única opción terapéutica.

#### 5.4.5.13.3. Recomendación:

**39.** Se recomienda el uso de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en el recién nacido con síndrome de aspiración de líquido amniótico meconiado (SALAM) y falla respiratoria hipoxémica, sin mejoría con el tratamiento convencional con ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), óxido nítrico inhalado (ONi) y soporte inotrópico, que tenga un Índice de oxigenación (IO) > 40.

#### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

#### 5.4.5.13.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar o no ECMO en el paciente con SALAM.

#### 5.4.5.13.5. Fundamentación

El líquido amniótico teñido de meconio ocurre entre el 8 al 20 % de todos los nacimientos; de los recién nacidos afectados, del 1 al 9 % desarrollan SALAM; además del 25 al 30 % de estos pacientes requieren algún tipo de maniobra de reanimación en sala de partos y posterior ingreso a unidad de cuidados intensivos (151)

El meconio es un fluido viscoso, de color verde oscuro compuesto en su mayor parte por agua, aunque también incorpora lanugo, células epiteliales, secreciones intestinales incluyendo bilis. Su producción inicia a la altura del intestino delgado entre la semana 10 a 14 de gestación; raramente se encuentra en el líquido amniótico antes de la semana 34. La causa clara de la expulsión de meconio al líquido amniótico aún no es conocida, la mayoría de hipótesis vinculan la hipoxia como factor desencadenante, algunos datos experimentales han demostrado que la compresión cefálica o del cordón umbilical desencadenan un estímulo vagal que aumenta la peristálsis intestinal y posterior relajación de esfínter anal con el consecuente paso de meconio al líquido amniótico. (152)

El manejo inmediato de estos recién nacidos se basa en las recomendaciones dadas en la guía de reanimación neonatal, donde se identifica qué recién nacidos son vigorosos o no, y a estos últimos se les realiza intubación orotraqueal inmediata, con aspiración traqueal de meconio a través de este tubo, y posteriores medidas de reanimación. (153)

El compromiso pulmonar secundario a la aspiración de meconio resulta de tres factores principales: neumonitis química, inactivación del surfactante y obstrucción mecánica de la vía aérea, las cuales en diferente medida contribuyen a la alteración del intercambio gaseoso, llevando a hipoxia y vasoconstricción pulmonar, de esta manera luego del nacimiento, en lugar de presentarse la caída

fisiológica en las resistencias vasculares pulmonares, se produce una elevación sostenida de estas secundarias a la vasoconstricción, generando un síndrome de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, con su consecuente cortocircuito de derecha a izquierda a través del ductus arterioso y el foramen oval, y secundario a esto hipoxemia severa.

La ventilación mecánica se requiere en el 30 % de pacientes con SALAM, en estos pacientes la administración de surfactante pulmonar exógeno ha demostrado mejorar el cuadro, si las estrategias ventilatorias convencionales fallan, está indicada la ventilación de alta frecuencia, así como la administración de óxido nítrico y apoyo vasopresor e inotrópico. (154). En los casos en los que no haya respuesta al tratamiento está indicada la ECMO, la cual incrementa la tasa de supervivencia del 80 al 94 % en los pacientes con SALAM e HTPPN. (152)

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se define como el uso de una máquina corazón-pulmón modificada, combinada con un oxigenador de membrana para proporcionar soporte cardiopulmonar para pacientes con falla cardíaca o pulmonar en los cuales las terapias convencionales han fracasado. La mayoría de las causas de falla respiratoria neonatal son autolimitadas y el ECMO le otorga tiempo al tejido pulmonar para recuperarse y que la hipertensión pulmonar se revierta (155,156).

Los criterios para el uso de ECMO son los siguientes (155):

- AaDO<sub>2</sub> > 605-620 mmHg por 4 a 12 h
- Índice de oxigenación > 35-60 por 0,5 a 6 horas.
- PaO<sub>2</sub> < 35 a < 60 por 2 a 12 horas
- PH < 7,25 por 2 horas, asociado a hipotensión refractaria
- Los requisitos para poder realizarla son:
- Edad gestacional >34 semanas y/o peso al nacer > 2000g
- Ausencia de coagulopatía importante
- No hemorragia craneana mayor
- Ausencia de cardiopatía congénita no corregible
- Ausencia de anomalías congénitas fatales

#### 5.4.5.13.6. Resumen de hallazgos

Bartlett y colaboradores, 1985 (157). Fue el primer ensayo clínico realizado con ECMO después de series de casos temporales que mostraban un aparente beneficio, realizado en la Universidad de Michigan. Este ensayo utilizó un "juego al azar-el ganador-" método estadístico en el que se influyó en la

posibilidad de asignar al azar a un niño a un tratamiento u otro por el resultado del tratamiento de cada paciente en el estudio. El juicio concluyó con solo un paciente asignado al brazo convencional que murió y 11 que recibieron ECMO y sobrevivieron.

O'Rourke y colaboradores, 1989 (158). Treinta y nueve recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente severa e insuficiencia respiratoria que cumplían los criterios para el 85 % de probabilidad de morir, fueron incluidos en un ensayo aleatorizado en el que se comparó la oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) con el tratamiento médico convencional (TMC). En la fase I, cuatro de cada diez bebés en el grupo TMC murieron y sobrevivieron nueve de nueve bebés en el grupo de ECMO. La aleatorización se interrumpió después de la muerte TMC en cuarto lugar, como estaba previsto antes de iniciar el estudio, y los próximos 20 bebés fueron tratados con ECMO (fase II). De los 20, sobrevivieron 19. Los tres grupos de tratamiento (TMC y la ECMO en la fase I y la oxigenación por membrana extracorpórea, la fase II) fueron comparables en la severidad de la enfermedad y la ayuda de un respirador mecánico. La supervivencia global de los recién nacidos tratados con ECMO fue del 97 % (28 de 29) en comparación con el 60 % (6 de 10) en el grupo TMC (P menor que 0,05).

UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (159). Entre 1993 y 1995, 185 recién nacidos a término (edad gestacional al nacer mayor o igual a 35 semanas, peso al nacer mayor o igual a 2 kg) recién nacidos con insuficiencia respiratoria grave (índice de oxigenación  $> 0 = 40$ ) fueron reclutados de 55 hospitales y asignados en forma aleatoria para ser remitidos a uno de los cinco centros especializados para el ECMO o a la continuación del tratamiento convencional intensivo en el hospital original. Los diagnósticos más frecuentes fueron la hipertensión pulmonar persistente debido a la aspiración de meconio, hernia diafragmática congénita, aislada circulación fetal persistente, sepsis y síndrome de dificultad respiratoria idiopática. De los recién nacidos asignados a ECMO el 84 % recibieron este apoyo. El reclutamiento para el ensayo se detuvo antes de tiempo (noviembre de 1995) por el comité directivo del ensayo con el asesoramiento del comité independiente de monitoreo de datos, debido a que los datos acumulados mostraban una clara ventaja con ECMO. Se inscribieron 124 niños antes de diciembre de 1994, los que sobrevivieron a una año de edad han sido sometidos a evaluación neurológica a esa edad (por uno de los tres pediatras de desarrollo que desconocen la asignación al tratamiento). En total, 81 (44 %) recién nacidos murieron antes de salir del hospital, y se sabe que dos han muerto posteriormente. Las tasas de mortalidad difieren entre los dos grupos del ensayo, 30 de 93 lactantes asignados ECMO murieron en comparación con el 54 del 92 de atención asignados al tratamiento convencional. El riesgo relativo fue 0,55 (IC del 95 % 0.39-0.77,  $p = 0,0005$ ). El beneficio de la oxigenación por membrana extracorpórea también se encontró para la medida de resultado primaria de muerte o discapacidad en un año (entre los 124 niños inscritos antes de diciembre de 1994). Un niño de cada grupo tiene una discapacidad severa

(cociente de Griffiths generales de desarrollo de los <50, o no comprobable) y 16 (diez ECMO, seis manejo convencional) tienen impedimentos con un menor grado de discapacidad.

Mugford colaboradores, 2008 (160) Sintetiza tres ensayos clínicos de los EEUU y uno en el Reino Unido que reclutaron grupos clínicamente similares de los bebés (236 en total). Dos ensayos excluyeron niños con hernias diafragmáticas congénitas y en dos, la transferencia de OMEC implicó transportarlos una distancia considerable. Todos, excepto el ensayo del Reino Unido tenían un número muy reducido de pacientes. Dos de los ensayos utilizaron una aleatorización convencional con bajo potencial de sesgo, los otros dos utilizaron diseños menos usuales que han dado lugar a dificultades en su interpretación. Los cuatro ensayos mostraron un beneficio significativo de la oxigenación por membrana extracorpórea en la mortalidad (RR 0,44, IC 95 %: 0,31 a 0,61), especialmente para los recién nacidos sin hernias diafragmáticas congénitas (RR 0,33, IC 95 %: 0,21 a 0,53). Sólo el ensayo del Reino Unido informó sobre la muerte o la discapacidad en uno y cuatro años, sin embargo en la síntesis estadística se usan una serie de desenlaces que evalúan la discapacidad a mediano y corto plazo, desenlace que implica el riesgo de un sesgo de clasificación pues se trata de niños gravemente enfermos, con alta mortalidad y gran frecuencia de secuelas en los sobrevivientes aun sin el tratamiento. Conclusiones de los revisores: Una política de uso de oxigenación por membrana extracorpórea en niños maduros con falla respiratoria severa pero potencialmente reversible llevaría a dar lugar a una supervivencia significativamente mejor sin aumentar el riesgo de discapacidad severa entre los supervivientes. Se necesitan estudios adicionales para refinar las técnicas de ECMO, para considerar el momento óptimo para la introducción de oxigenación por membrana extracorpórea, para identificar qué niños son más propensos a beneficiarse, y para hacer frente a las consecuencias a largo plazo de la oxigenación por membrana extracorpórea neonatal durante la infancia y vida adulta.

#### **5.4.5.13.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una técnica de reciente aplicación en Colombia, solo se cuenta con dos centros capacitados para realizarla y su experiencia es más en niños con indicación cardíaca y no tanto respiratoria. Sin embargo, la evidencia apoya su utilización en situaciones en las que existe insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia cardiorrespiratoria con falta de respuesta a los tratamientos convencionales, como única opción terapéutica.

#### **5.4.5.13.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica y todo el equipo para la realización de ECMO. Debe contar con personal capacitado y con monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.



#### **5.4.5.13.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Habiendo sido un tratamiento cuestionado por los riesgos que entrañan la canulación vascular, la anticoagulación y el riesgo de accidentes relacionados con una técnica tan compleja, actualmente existe suficiente evidencia que demuestra cómo en situaciones de gravedad en las que la respuesta al tratamiento convencional es insuficiente o ineficaz, frente a este la ECMO obtiene mejor supervivencia sin incrementar las secuelas. Además, en aquellas situaciones en las que el fallo de la bomba cardiaca o la presencia de insuficiencia cardiaca refractaria al tratamiento médico, la ECMO es entonces la única alternativa terapéutica.

#### **5.4.5.13.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres no tienen preferencias en cuanto a esta terapia, ya que solo hay dos centros en el país donde se realiza. Consideran que con un tratamiento adecuado no lo van a necesitar.

#### **5.4.5.13.11. Implicaciones sobre los recursos**

Esta recomendación tiene implicaciones importantes en los recursos, ya que en el país solo hay dos centros de ECMO, lo ideal sería tener al menos uno en las principales ciudades del país, así como un sistema de remisión y contra remisión adecuado.

#### **5.4.5.13.12. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.4.5.13.13. Recomendaciones para investigación**

El GDG considera que en el momento no se requieren investigaciones adicionales relacionadas con ECMO.

#### **5.4.5.13.14. Indicadores de adherencia sugeridos**

No aplica, no es un procedimiento de rutina, sino de rescate en los casos en los que han fallado todas las otras opciones terapéuticas.

## 5.5. Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN)

### 5.5.4. Diagnóstico

#### 5.5.4.12. Pregunta 40

##### 5.5.4.12.1. Pregunta

¿Cuáles son las características operativas (sensibilidad, especificidad y el LR) del de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con HTPPN?

##### 5.5.4.12.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia que evalúe el desempeño diagnóstico de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HTPPN). La recomendación se basa en revisiones narrativas, raciocinio fisiopatológico, experiencia clínica y consenso de expertos.

##### 5.5.4.12.3. Recomendación:

**40.** Se recomienda hacer el diagnóstico de falla respiratoria hipoxémica asociada a HTPPN teniendo en cuenta:

- Antecedentes de factores desencadenantes de HTPPN (asfixia, líquido teñido de meconio, etc)
- Evaluación clínica de la saturación de oxígeno pre y posductal
- Cuadro clínico de hipoxemia refractaria al tratamiento convencional
- Labilidad de la saturación de oxígeno con los estímulos y manipulación
- Se recomienda hacer ecocardiografía para descartar malformación estructural y evaluar signos de HTPPN.

##### Recomendación débil a favor de la intervención

Calidad de la Evidencia Muy baja  $\ominus\ominus\ominus$ , recomendación basada en opinión de expertos.

#### 5.5.4.12.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, pediatra y/o al neonatólogo en el diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica, secundaria a HTPPN.

#### 5.5.4.12.5. Fundamentación

La ecocardiografía es una herramienta vital en el tratamiento clínico del recién nacido con falla respiratoria hipoxémica severa. La evaluación inicial es importante para descartar enfermedades estructurales cardíacas que causen hipoxemia. Lesiones como coartación de la aorta, retorno venoso pulmonar anómalo, arco aórtico interrumpido, estenosis aórtica crítica y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, si se tratan con NO<sub>i</sub> podrían presentar una hipoperfusión sistémica que retardaría el diagnóstico definitivo. La evaluación con ecocardiografía es un esencial componente en el manejo de la HTPPN. No todos los recién nacidos hipoxémicos tienen signos ecocardiográficos de HTPPN. La hipoxemia puede ser causada por un cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar o por alteración de la ventilación/perfusión asociada con la enfermedad pulmonar severa y, en circunstancias inusuales el cortocircuito de derecha izquierda puede también ocurrir a través de las colaterales pulmonares a la circulación sistémica. Adicionalmente, el cortocircuito extrapulmonar de derecha-izquierda por el foramen oval y/o conducto arterioso también complica la insuficiencia respiratoria hipoxémica, y debe ser evaluado para determinar el tratamiento inicial y para evaluar la respuesta a este (115).

Los pacientes con enfermedad grave del parénquima pulmonar sin hipertensión pulmonar pueden mostrar inestabilidad marcada en la oxigenación, y por lo tanto, este criterio por sí solo no es suficiente para diagnosticar la hipertensión pulmonar persistente. Las mediciones de la oxigenación arterial pre y post-ductal pueden proporcionar indicios sobre la presencia de hipertensión pulmonar persistente, pero la coartación de la aorta puede presentarse con marcada disminución de la saturación posductal, sin disminuir la presión arterial, cuando el extremo del conducto arterioso es muy patente. El estándar de oro para la determinación de la resistencia vascular pulmonar consiste en evaluaciones directas de la presión arterial pulmonar y el flujo sanguíneo. Sin embargo, la instrumentación de los recién nacidos críticamente enfermos con hipertensión pulmonar persistente no es prudente debido a la posibilidad de eventos vasoespásticos que causan un deterioro agudo. Por otra parte, el uso de un catéter Swan-Ganz no es práctico debido a las limitaciones de tamaño, la presencia de cortocircuito ductal (invalidando las mediciones por termodilución del gasto cardíaco), y el uso de la vena yugular interna derecha para una óptima localización (es decir, el mismo sitio de canulación ECMO). Por lo tanto, en la práctica clínica, el estándar de oro para la definición de HPP se basa en los hallazgos ecocardiográficos de cortocircuito derecha a izquierda, la derivación de la sangre en el foramen oval y/o del conducto arterioso, y las estimaciones de la presión arterial pulmonar. La presión arterial pulmonar se puede

medir de forma fiable en la mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar persistente severa, pero las medidas más importantes realizadas con ecocardiografía son de la importancia funcional de la resistencia vascular pulmonar elevada (es decir, el cortocircuito de derecha-izquierda) (115).

La resistencia vascular pulmonar (PVR) elevada por sí sola no causa directamente la hipoxemia, hay otros signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar (por ejemplo, el aumento de los intervalos de tiempos sistólicos del ventrículo derecho y aplanamiento del tabique), pero son menos útiles. Es decir, HTPPN se define por la determinación ecocardiográfica de la mezcla venoarterial extrapulmonar (cortocircuito de derecha-izquierda en el foramen oval y/o persistencia del conducto arterioso), no simplemente la evidencia de aumento de PVR. Es también importante observar que HTPPN es un síndrome dinámico, que requiere atención vigilante a todos los aspectos de la tríada cardiopulmonar y que requiere reevaluación (radiografía de tórax, ecocardiografía, etc.) cuando el curso clínico varía desde lo esperado (115).

En conclusión, la evaluación ecocardiográfica inicial determina las causas de hipoxemias funcionales y estructurales. Las ecocardiografías seriadas son importantes para determinar la respuesta a intervenciones y evaluar aquellos casos en los que no hay mejoría con un deterioro clínico progresivo.

#### **5.5.4.12.6. Resumen de hallazgos**

En la literatura no se encontraron estudios que evalúen el desempeño diagnóstico de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN).

#### **5.5.4.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

No hay evidencia del desempeño de las pruebas para el diagnóstico de HTPPN. En reunión de expertos y del GDG se definieron por consenso los criterios para el diagnóstico de HTPPN.

#### **5.5.4.12.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.5.4.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Hacer un diagnóstico oportuno y correcto de la HTPPN permite hacer una intervención adecuada e iniciar el tratamiento de forma precoz. Hacer un diagnóstico correcto no genera riesgos, el único sería no contar con las herramientas para hacerlo, con las consecuencias inherentes a no tener un diagnóstico oportuno.

#### **5.5.4.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres no tienen preferencias en cómo hacer el diagnóstico de HTPPN, están de acuerdo con que se realicen las pruebas necesarias para hacerlo.

#### **5.5.4.12.11. Implicaciones sobre los recursos**

Para el diagnóstico de HTPPN no se requiere de recursos adicionales a los que se cuenta en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

#### **5.5.4.12.12. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.5.4.12.13. Recomendaciones para investigación**

Estudios que permitan evaluar los criterios clínicos y ecocardiográficos utilizados para el diagnóstico de HTPPN.

#### **5.5.4.12.14. Indicadores de adherencia sugeridos**

No aplica.

### **5.5.5. Tratamiento**

#### **5.5.5.1. [Preguntas 41 y 42](#)**

##### **5.5.5.1.1. Pregunta 41**

¿Cuáles son las indicaciones del uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HTPPN)?

#### 5.5.5.1.2. Pregunta 42

¿Cuál es la dosis efectiva y segura del óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HTPPN)?

#### 5.5.5.1.3. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 41 y 42)

La administración de ONi a dosis entre 20 y 40 ppm en recién nacidos a término o cercanos al término con falla hipoxémica por HTPPN, sin cardiopatía estructural y sin hernia diafragmática reduce significativamente la necesidad de ECMO, mejora agudamente los índices de oxigenación y por estos efectos podría asociarse con una disminución en la mortalidad.

#### 5.5.5.1.4. Recomendación

**41.** Se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido,  $\geq$  de 34 semanas y  $<$  14 días de edad, con una PaO<sub>2</sub>  $<$  100 mm Hg con oxígeno a una FIO<sub>2</sub> de 1,0 y/o índice de oxigenación  $>$  25, en dos medidas con al menos 15 minutos de diferencia.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta** ⊕⊕⊕

**42.** Se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente, a dosis de 20 ppm. La respuesta esperada es de mejoría en la PaO<sub>2</sub> o en el índice de oxigenación (IO), si no hay respuesta el ONi debe ser discontinuado.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Alta** ⊕⊕⊕

#### 5.5.5.1.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar ONi en el paciente con HTPPN.

#### 5.5.5.1.6. Fundamentación

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPPN) es el resultado de una adaptación a la transición de la circulación perinatal de una forma anormal. En un síndrome con características fisiopatológicas comunes: Elevación de la resistencia vascular pulmonar sostenida, disminución de la perfusión de los pulmones y cortocircuito de derecha a izquierda continuo a través de los canales fetales (foramen oval y ductus arterioso). La HTPPN afecta del 2 al 6 por 1000 nacidos vivos y complica el curso de 10 % de todos los neonatos admitidos en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal,

adicionalmente es responsable del 8 al 10 % del riesgo de muerte y 25 % del riesgo de morbilidad en el neurodesarrollo a largo plazo (116).

La HTPPN ocurre asociada a un grupo diverso de enfermedades respiratorias neonatales, generalmente presenta uno de tres patrones: 1. Vasculatura pulmonar estructuralmente normal pero con vasoconstricción anormal, el cual incluye diagnósticos como el Síndrome de Aspiración de Meconio (SALAM), Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) y sepsis, que es el más común. 2. Una vasculatura estructuralmente anormal que se origina en un remodelamiento antenatal y se denomina frecuentemente hipertensión pulmonar neonatal idiopática y 3. Una vasculatura hipoplásica, como la que se observa en la hernia diafragmática congénita o displasia alveolocapilar (117).

Las manifestaciones clínicas de la HTPPN incluyen una saturación de oxígeno diferencial (mayor en la extremidad superior derecha comparado con las inferiores), oxigenación lábil e hipoxemia severa pesar de estrategias mecánicas óptimas para expandir los pulmones. Infortunadamente estos hallazgos no son específicos de HTPPN y se requiere de ecocardiografía para descartar enfermedad cardíaca congénita y cortocircuito extrapulmonar.

El objetivo principal del tratamiento de la HTPPN es la vasodilatación pulmonar selectiva. En todos los casos, se debe de optimizar la función pulmonar, el oxígeno suministrado y el soporte de la función cardíaca. Estrategias de reclutamiento alveolar como la ventilación de alta frecuencia (VAF) y la administración de surfactante exógeno son de gran utilidad en las enfermedades asociadas a enfermedad del parénquima pulmonar. También es importante evitar los estímulos que promueven la vasoconstricción pulmonar como la hipoxemia y acidosis severa.

El óxido nítrico (ON) es una molécula de gas producida endógenamente por la conversión de arginina a citrulina por la enzima óxido nítrico sintetasa, se difunde al músculo liso vascular y estimula la actividad de la guanilato ciclasa e incrementa el GMPc, el cual media la vía de la vasodilatación. EL ON inhalado (ONi), es un gas incoloro e inodoro, compuesto por 0,8 % de óxido nítrico y 99,2 % de nitrógeno, que administrado vía inhalatoria se difunde rápidamente a través de la membrana alveolocapilar, se une a la hemoglobina y una vez en la circulación es reducido por la metemoglobina reductasa. EL ONi es de rápida acción, por lo tanto tiene pocos efectos sistémicos en la circulación general y lo hace selectivo para la circulación pulmonar. Disminuye la resistencia vascular pulmonar, mejora la ventilación-perfusión, y reduce el cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda a través del foramen ovale y del ductus lo que contribuye a mejorar la oxigenación y la estabilización hemodinámica.(118)

Desde 1999 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de ONi para el tratamiento de los pacientes con falla respiratoria hipóxica neonatal causada por HPPN y las enfermedades que la favorecen: SDR, Síndrome de Aspiración de Meconio, neumonía, sepsis, hernia diafragmática congénita y algunas anomalías cardíacas.(119).

El ONi está indicado en los recién nacidos pretérmino > de 34 semanas y en los de término, con falla respiratoria aguda hipoxémica, cuando tengan una PaO<sub>2</sub> < 100 mm Hg con una FiO<sub>2</sub> de 1,0 y un IO > de 15 a 25. La evidencia ecocardiográfica de HTPPN no siempre estaba presente (114,120). El NOi no beneficia a los pacientes con hernia diafragmática, no mejora la oxigenación, no disminuye la mortalidad, aunque sí aumenta los requerimientos de ECMO, sin mejores resultados (121,122). También es útil para el manejo pre y posoperatorio de pacientes hipóxicos con hipertensión pulmonar relacionada con enfermedad cardíaca congénita (123).

#### 5.5.5.1.7. Resumen de hallazgos

En la literatura predominan los estudios primarios y agregativos sobre el efecto del uso del óxido nítrico en el Síndrome de Dificultad Respiratorio Neonatal del Recién Nacido Prematuro. Para la fecha se da por aceptado el efecto positivo de esta intervención en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido a término o cercano al término y cuando no está asociada a hernia diafragmática o cardiopatía congénita. Se identificaron dos revisiones sistemáticas de literatura (123,124) con recién nacidos a término o cercanos al término y una revisión literaria (125) que intenta resumir las diferentes indicaciones, dosis y desenlaces que se le ha dado al óxido nítrico en estudios observacionales y ensayos clínicos, la mayoría de ellos reportados en las revisiones señaladas. En todos los casos el diagnóstico de la condición requiere la práctica de una ecocardiografía que descarte anomalía estructural. Oliveira publica su metanálisis en el 2000, en el 2009 el metanálisis publicado por Finer incluye todos los estudios previamente analizados más la nueva evidencia a la fecha, además realiza un análisis por subgrupos, aislando aquellos ensayos en donde se permitía el uso del óxido nítrico en los controles.

En los resultados del estudio de Finner (123) encontramos beneficio del uso de óxido nítrico inhalado en los desenlaces: muerte, necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), falla en la oxigenación y trastorno del desarrollo cuando es usado para recién nacidos a término con hipertensión pulmonar persistente. La reducción parece ser enteramente una reducción en la necesidad de ECMO, la mortalidad no se reduce. La oxigenación mejora en aproximadamente el 50 % de los niños que recibieron óxido nítrico. El índice de oxigenación disminuye en un promedio (ponderado) de 15,1 entre 30 y 60 minutos después de comenzar la terapia y la PaO<sub>2</sub> aumenta en una media de 53 mmHg (123).



Oliveira encontró que para los bebés sin hernia diafragmática congénita, el NO inhalado no cambió la mortalidad (odds ratio típico: 1.04, IC 95 %: 0,6 to1.8), la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea se redujo (riesgo relativo: 0,73, IC 95 %: 0,60 a 0,90) , y la oxigenación se ha mejorado (PaO<sub>2</sub> por una media de 53,3 mm Hg, IC 95 %: 44,8 a 61,4; el índice de oxigenación en una media de -12,2, IC 95 %: -14,1 a -9,9). NO inhalado mejora la oxigenación y reduce la necesidad de ECMO en los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (126).

En relación a la dosis se reportan estudios que usan rangos de 10 a 80 ppm, con un rango de 20 – 40 ppm. Están descritos dos estudios no concluidos: un ensayo clínico con 5 ppm que se interrumpe por tamaño de muestra insuficiente y un ensayo multicéntrico con 2 ppm que se suspendió en un análisis interino.

En los casos con hernia diafragmática congénita no hay beneficio en ninguno de los desenlaces e incluso en la secuela neurológica parece aumentar el riesgo.

#### **5.5.5.1.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

Estos criterios fueron discutidos con el GDG quienes por consenso consideraron que eran adecuados para la aplicación en Colombia.

#### **5.5.5.1.9. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.5.5.1.10. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios del ONi son su efecto vasodilatador pulmonar específico, sin efectos sistémicos, además de rápida acción. Los riesgos son mínimos, está descrito que se elevan los niveles de óxido nitroso en sangre y los metahemoglobina, si no se administran con un dispositivo seguro que cuantifique estos gases. Esta es una complicación por la unión del NOi con el grupo heme de la hemoglobina. Aparece con altas dosis de NOi y puede bloquear la entrega sistémica de O<sub>2</sub>, por la hemoglobina. Es aceptado que el NOi debe discontinuarse si los niveles de metahemoglobina son > del 5 %. Se ha descrito disminución de la agregación plaquetaria.

#### **5.5.5.1.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres están de acuerdo en la utilización de ONi, no tienen preferencias en cuanto a la dosis, este debe estar de acuerdo con la respuesta clínica y el juicio médico.

#### **5.5.5.1.12. Implicaciones sobre los recursos**

Esta recomendación implica disponer en la Unidad neonatal del equipo necesario para la administración de ONi, este es un medicamento no incluido en el plan obligatorio de salud.

#### **5.5.5.1.13. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.5.5.1.14. Recomendaciones para investigación**

El GDG considera que no se requieren más estudios para evaluar la efectividad del ONi en el tratamiento de al HTPPN, es importante hacer estudios en los cuales se evalúe la mejor forma de destete de este y la necesidad de una terapia coadyuvante para hacerlo más fácil.

#### **5.5.5.1.15. Indicadores de adherencia sugeridos**

Porcentaje de recién nacidos con HTPPN que reciben ONi, duración del tratamiento y dosis recibida.

### **5.5.5.2. Pregunta 43**

#### **5.5.5.2.1. Pregunta**

¿En los RN con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado, es más efectivo el uso de ventilación de alta frecuencia comparado con la ventilación convencional?

#### **5.5.5.2.2. Respuesta basada en la evidencia**

No se encontró evidencia comparativa específica para la pregunta, sin embargo los resultados de los estudios que evalúan preguntas relacionadas sugieren que los desenlaces son mejores cuando se combina el uso de óxido nítrico y la ventilación de alta frecuencia.

#### 5.5.5.2.3. Recomendación

43. En los recién nacidos con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado se recomienda la ventilación de alta frecuencia como modo de soporte ventilatorio.

#### Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

#### 5.5.5.2.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la elección de la mejor forma de utilizar ONi en el paciente con HTPPN.

#### 5.5.5.2.5. Fundamentación

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPPN) es el resultado de una adaptación a la transición de la circulación perinatal de una forma anormal. En un síndrome con características fisiopatológicas comunes: Elevación de la resistencia vascular pulmonar sostenida, disminución de la perfusión de los pulmones y cortocircuito de derecha a izquierda continuo a través de los canales fetales (foramen oval y ductus arterioso) (116).

El objetivo principal del tratamiento de la HTPPN es la vasodilatación pulmonar selectiva. En todos los casos, se debe de optimizar la función pulmonar, el oxígeno suministrado y el soporte de la función cardiaca. Estrategias de reclutamiento alveolar como la ventilación de alta frecuencia (VAF) y la administración de surfactante exógeno son de gran utilidad en las enfermedades asociadas a enfermedad del parénquima pulmonar. También es importante evitar los estímulos que promueven la vasoconstricción pulmonar como la hipoxemia y acidosis severa.

EL ON inhalado (ONi), es un gas incoloro e inodoro, compuesto por 0,8 % de óxido nítrico y 99,2 % de nitrógeno, que administrado vía inhalatoria se difunde rápidamente a través de la membrana alveolocapilar, se une a la hemoglobina y una vez en la circulación es reducido por la metemoglobina reductasa. EL ONi es de rápida acción, por lo tanto tiene pocos efectos sistémicos en la circulación general y lo hace selectivo para la circulación pulmonar. Disminuye la resistencia vascular pulmonar, mejora la ventilación-perfusión, y reduce el cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda a través del foramen ovale y del ductus, lo que contribuye a mejorar la oxigenación y la estabilización hemodinámica (118).

Teniendo en cuenta que el ON se administra por vía inhalatoria, las áreas del pulmón que son mejor ventiladas pueden recibir más ON exógeno, mejorando las alteraciones en la ventilación-perfusión. Se

espera una mayor respuesta en pacientes con cortocircuito de derecha a izquierda sin enfermedad parenquimatosa significativa. En aquellos neonatos con enfermedad pulmonar parenquimatosa se espera una menor respuesta, a menos que se optimice la expansión con VAF y aplicación de surfactante (127).

Durante la ventilación mecánica, la estabilidad del ONi suministrado es afectado por la frecuencia respiratoria, la relación inspiración-expiración, el volumen minuto, el tiempo inspiratorio, el flujo, el modo, la presión inspiratoria pico y el PEEP. Teniendo en cuenta que el tratamiento con ONi tiene una respuesta más favorable cuando se usa una estrategia que optimice el reclutamiento alveolar, este es frecuentemente administrado durante ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) o jet (VAFJ) (128). Los diferentes estudios no han mostrado diferencias entre los dos modos (129).

#### 5.5.5.2.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática literaria (130) que evalúa la evidencia a la fecha, para proponer una recomendación específica en este caso: apoya el uso de ventilación de alta frecuencia con ONi para maximizar los efectos de oxigenación y tratamiento en la insuficiencia respiratoria hipoxémica, en particular en los bebés que sufren de hipertensión pulmonar.

Otro ensayo clínico (131) con asignación aleatoria para comparar la eficacia de NOi y VAFO en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente severa, se incorporó a 205 recién nacidos en un ensayo clínico multicéntrico. Los pacientes fueron estratificados por categoría predominante de la enfermedad: el Síndrome de Dificultad Respiratoria (n = 70), Síndrome de Aspiración Meconial (n = 58), HPPRN idiopática o hipoplasia pulmonar (con exclusión de la hernia diafragmática congénita) ("otro": n = 43) hernia y diafragmática congénita (n = 34), que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con NOi y la ventilación convencional o VAFO sin ONi. La respuesta al tratamiento con el tratamiento asignado fue definido como sostenido Pa O<sub>2</sub> de 60 mm Hg o mayor. El fracaso del tratamiento (presión parcial de oxígeno arterial [PA O<sub>2</sub>] <60 mmHg) daba como resultado un cruce (cross-over) para el tratamiento alternativo, el fracaso del tratamiento después del cruce llevaba a tratamiento combinado con VAFO más ONi. El índice de oxigenación inicial y Pa O<sub>2</sub> fue de 48 ± 2 y 41 ± 1 mm Hg, respectivamente, 98 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento inicial con VAFO, y 107 pacientes a NOi. Cincuenta y tres pacientes (26 %) se recuperaron con el tratamiento asignado inicialmente, sin cruce (30 con ONi [28 %] y 23 con VAFO [23 %], p = 0,33). Dentro de este grupo, la supervivencia fue del 100 % y no hubo diferencias en los días de ventilación mecánica, fuga de aire, o necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días. De los pacientes cuyo tratamiento inicial falló, el tratamiento cruzado con la terapia alternativa fue un éxito en el 21 % y 14 % para el iNO y HFOV, respectivamente (p = no significativa). De los 125 pacientes en los que ambas estrategias de

tratamiento fallaron, el 32 % respondió al tratamiento combinado con VAFO más ONi. En total, 123 pacientes (60 %) respondieron al tratamiento, ya sea sola o la terapia de combinación. Por categoría de enfermedad, las tasas de respuesta para la VAFO más ONi en el grupo con Síndrome de Dificultad Respiratoria y el grupo con Síndrome de Aspiración de Meconio fueron mejores que para la VAFO solos o ONi con la ventilación convencional ( $p < 0,05$ ). Marcadas diferencias se observaron entre los centros en los resultados muerte (porcentaje de muertos o la necesidad de tratamiento con oxigenación de membrana extracorpórea = 29 % a 75 %). No hay descripción de la estrategia de asignación aleatoria, ni de su ocultamiento.

Se encontraron una serie de casos de recién nacidos con diferentes patologías que reciben ventilación de alta frecuencia por falla respiratoria grave hipóxica pero sin respuesta. Ofrecen entonces ONi, discriminan el grupo entre 18 bebés que responden y 6 que no lo hacen. Entre quienes no responden predomina la hernia diafragmática y la hipoxia como enfermedad de base (132).

En un ensayo clínico con asignación aleatoria y multicéntrico realizado en Colombia (133), para determinar la eficacia y seguridad de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) en comparación con la ventilación convencional (CV) en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término en Colombia. Los niños elegibles de moderada a grave insuficiencia respiratoria, fueron aleatorizados para el tratamiento temprano con CV o VAFO. Se estandarizaron las estrategias de ventilación y el cuidado general del paciente. El resultado principal fue la muerte neonatal o pérdida de aire pulmonar. Un total de 119 niños fueron inscritos (55 en el grupo de VAFO, 64 en el grupo CV) durante el periodo de estudio. Seis niños en el grupo VAFO (11 %) y dos niños en el grupo CV (3 %) desarrollaron el resultado primario (RR: 3,6, IC 95 %: 0,8 a 16,9). Cinco niños en el grupo VAFO (9 %) y un bebé en el CV (2 %) fallecieron antes de los 28 días de vida (RR: 5,9 IC: 0,7-48,2). Aunque el ONi estuvo disponible después del inicio del ensayo, no se evaluó su efecto. El estudio fue terminado después de un análisis intermedio, debido a la falta de evidencia de las diferencias en el resultado primario. Se estima que habrían sido necesarios 1558 sujetos por grupo para reducir la frecuencia del resultado primario de 3,2 a 1,6 %. y habría sido posible llevar a cabo un estudio de este tamaño. VAFO no es superior a la CV como un tratamiento precoz de la insuficiencia respiratoria en este grupo de edad. La normalización de la estrategia ventilatoria y del cuidado general del paciente puede tener mayor impacto en los resultados en Colombia que el modo de ventilación.

En otra serie de casos (134) en donde el objetivo fue determinar si el uso de óxido nítrico inhalado (ONi), para los casos graves la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP), provoca deterioro de la función pulmonar durante la infancia. Para esto realizaron un seguimiento de la función pulmonar en 22 niños después del alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con ( $n = 15$ ) y sin ( $n = 7$ ) ONi, y compararon estos resultados en la función pulmonar de los niños a los controles sanos

(n = 18). Llegaron a la conclusión de que la terapia con óxido nítrico inhalado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente severa no altera la función pulmonar, según lo determinado por el volumen pulmonar y pasivas mediciones de mecánica respiratoria durante la primera infancia.

#### **5-5-5.2.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

No existe una evidencia específica para la pregunta, de los cuatro estudios encontrados uno reporta un ensayo clínico y este ensayo (134) que se comenta no fue diseñado para comparar las dos estrategias mientras se usa el óxido nítrico (ONi), además de que su calidad disminuye por el aspecto de asignación y ocultamiento. Sin embargo, los resultados apuntan a un mejor resultado cuando se combinan el uso de óxido nítrico (ONi) y la ventilación de alta frecuencia, aunque en el estudio se ofrecía la terapia combinada cuando cada una había fallado en forma individual. El mismo autor explicaría después, en una carta editorial, que la inflación de pulmón subóptima pone en peligro la eficacia del ONi en HPPN, y puede explicar en parte las diferencias registradas en las tasas de respuesta ONi.

#### **5-5-5.2.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación de alta frecuencia y convencional, así como con el suministro de ONi. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5-5-5.2.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios de la VAFO en los RN con HTPPN son que al mejorar el reclutamiento alveolar se favorece la acción del ONi. Los riesgos más importantes son la hiperventilación y el compromiso hemodinámico con parámetros ventilatorios muy altos.

#### **5-5-5.2.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren la VAFO si esta ofrece un mejor suministro del ONi.

#### **5-5-5.2.11. Implicaciones sobre los recursos**

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, según la complejidad de la unidad neonatal se debe de contar con al menos un ventilador de alta frecuencia. Se debe disponer del equipo necesario para la administración de ONi, este es un medicamento no incluido en el plan obligatorio de salud.

#### 5.5.5.2.12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.5.5.2.13. Recomendaciones para investigación

En GDG considera que no se requieren más estudios en este campo.

#### 5.5.5.2.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de niños que reciben ONi con VAFO y ventilación convencional.

### 5.5.5.3. Pregunta 44

#### 5.5.5.3.1. Pregunta

En los recién nacidos con HTPPN ¿es más efectivo la aplicación de relajantes musculares comparado con su no aplicación?

#### 5.5.5.3.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia que evaluara el uso de relajantes musculares en el manejo de HTPPN.

#### 5.5.5.3.3. Recomendación

**44.** En los recién nacidos con HTPPN se recomienda NO administrar de forma rutinaria relajantes musculares.

#### Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

#### 5.5.5.3.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra, y/o neonatólogo en cuanto al uso de relajantes musculares en el manejo de HPPRN, por lo que no se deben usar de manera rutinaria en esta patología.

#### 5.5.5.3.5. Fundamentación

La hipertensión pulmonar debe ser sospechada en cualquier neonato con hipoxemia severa en especial cuando esta es más severa de lo que cabría esperar por su enfermedad pulmonar, además hay

diferencia importante en las oximetrías preductal y posductal; el diagnóstico se puede confirmar mediante ecocardiografía (135).

En los últimos años la terapia de elección de hipertensión pulmonar neonatal severa en recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional ha sido la combinación de ventilación mecánica ya sea convencional o de alta frecuencia con óxido nítrico inhalado (ONi) por sus efectos vasodilatadores pulmonares selectivos (136), así mismo se han utilizado otras estrategias terapéuticas como inhibidores de fosfodiesterasa e inhibidores de la endotelina aun con poca evidencia en la población neonatal (137)

También se han venido usando relajantes musculares en algunos pacientes con HPPRN bajo ventilación mecánica, con el fin de lograr sincronía con el ventilador y mejorar oxigenación (138), sin embargo no hay evidencia de que soporte el uso de esta estrategia.

#### **5.5.5.3.6. Resumen de hallazgos**

No se encontraron ensayos clínicos que evaluaran el papel de los relajantes musculares en el manejo de HPPRN. Se encontró una revisión Cochrane del año 2005, actualizada en el 2009 (139) (Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation) donde se hizo un metanálisis de cuatro estudios; sin embargo, su población era de recién nacidos pretérminos y principalmente con Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido, por lo que sus resultados no se pueden aplicar a los recién nacidos con HPPRN (140).

#### **5.5.5.3.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

No se encontró evidencia de la utilidad de los relajantes musculares específicamente en la HTPPN, por lo que no se recomienda su uso de rutina en los recién nacidos con HTPPN.

#### **5.5.5.3.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.5.5.3.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios serían facilitar la sincronía en los pacientes ventilados con HTPPN, y mejorar la oxigenación. Los riesgos son la prolongación en la ventilación mecánica, además algunos de ellos tienen



efectos cardiovasculares causados por aumento de la actividad nerviosa simpática o por inhibición de la recaptación de noradrenalina. Puede aumentar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco, sin modificarse la resistencia vascular sistémica y presión capilar pulmonar.

#### **5.5.5.3.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren que no se utilicen los relajantes como parte del tratamiento de la HTPPN.

#### **5.5.5.3.11. Implicaciones sobre los recursos**

No tiene implicaciones sobre los recursos, ya que la recomendación es en contra de la intervención.

#### **5.5.5.3.12. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.5.5.3.13. Recomendaciones para investigación**

El GDG considera que no se requieren más estudios en este campo.

#### **5.5.5.3.14. Indicadores de adherencia sugeridos**

Teniendo en cuenta que es una recomendación en contra de la intervención, no aplican indicadores de adherencia.

### **5.5.5.4. [Pregunta 45](#)**

#### **5.5.5.4.1. Pregunta**

En los recién nacidos con HTPPN ¿es más efectiva la estrategia de ventilación agresiva con hiperventilación comparado con su no uso?

#### **5.5.5.4.2. Respuesta basada en la evidencia**

No se encontró evidencia de buena calidad sobre el uso de ventilación agresiva en recién nacidos con HTPPN.

#### 5.5.5.4.3. Recomendación:

45. Se recomienda NO utilizar ventilación agresiva con hiperventilación en recién nacidos a término o cercano al término con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente.

#### Recomendación fuerte en contra la intervención

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

#### 5.5.5.4.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en su decisión de usar hiperventilación en pacientes con HPPRN.

#### 5.5.5.4.5. Fundamentación

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, se define como una presión en la arteria pulmonar superior a 25-30 mm Hg; su incidencia es de 2/1000 recién nacidos vivos, con una tasa de mortalidad variable reportada entre 4 a 33 %, dependiendo de la disponibilidad de recursos. (141,142). La hipertensión pulmonar debe ser sospechada en cualquier neonato con hipoxemia severa en especial cuando esta es más severa de lo que cabría esperar por su enfermedad pulmonar, además hay diferencia importante en las oximetrías preductal y posductal; el diagnóstico se puede confirmar mediante ecocardiografía. (135).

En los últimos años la terapia de elección de hipertensión pulmonar neonatal severa en recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional ha sido la combinación de ventilación mecánica ya sea convencional o de alta frecuencia con óxido nítrico inhalado (ONi) por sus efectos vasodilatadores pulmonares selectivos, así mismo se han utilizado otras estrategias terapéuticas como inhibidores de fosfodiesterasa así como inhibidores de la endotelina aun con poca evidencia en la población neonatal. (136).

En pequeños estudios no controlados la hiperventilación ha sido asociada con una reducción en la presión de la arteria pulmonar y mejoría en la oxigenación, sin embargo la vasoconstricción pulmonar hipóxica no fue atenuada durante alcalosis sostenida y fue acentuada luego de reiniciar una estrategia de eucapnia en cerdos recién nacidos. En otro estudio con 23 recién nacidos con HPPRN severa recibieron ventilación mecánica para alcanzar pH >7,55 y PaCO<sub>2</sub> < 25 Torr, se obtuvo una respuesta, definida como PaO<sub>2</sub> >100 torr, se dio en 87 % de pacientes, se observó además una gran variación entre pacientes en cuanto al PH óptimo para corregir hipoxemia, sin embargo no se realizó seguimiento neurológico a largo plazo (143). Además durante la hiperventilación hay cambios súbitos y profundos en PaCO<sub>2</sub> que llevan a una reducción hasta del 50 % en el flujo sanguíneo cerebral, lo que se ha asociado con leucomalacia periventricular y parálisis cerebral en especial en recién nacidos preterminos (144);

además la hiperventilación también puede causar barotrauma con posterior aparición de síndromes de fuga de aire. (145).

#### **5.5.5.4.6. Resumen de hallazgos**

En la literatura se encontraron pocos estudios primarios y/o agregativos sobre el efecto de la hiperventilación en el Síndrome de Dificultad Respiratorio Neonatal asociado a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido a término o cercano al término prematuro. Solo hay un reporte del año 1984 (146) que abordó el tema con información de una serie de 23 casos a quienes se sometió a alcalosis con hiperventilación a través del respirador, se logró mejorar el índice respiratorio en 20 de ellos y a 16 posteriormente se les realiza seguimiento, todos tenían un desarrollo físico y mental normal. En 11 niños con una edad corregida de 1 año, la escala de Bayley para el desarrollo del infante reveló índices de desarrollo normal (media 106.2 +/- 15.4) e índices de desarrollo sicomotor normales, pero significativamente menores (93,2 +/- 11,7)  $p < 0.005$ .

#### **5.5.5.4.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

Debido a la falta de evidencia y la alta probabilidad de efectos adversos neurológicos severos secundarios a la hiperventilación, a la fecha no se recomienda su uso en el manejo de la HPPRN.

#### **5.5.5.4.8. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como con monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.5.5.4.9. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios potenciales con la hiperventilación serían la vasodilatación pulmonar, pero no hay evidencia de buena calidad que lo respalde. Los riesgos más importantes son una disminución en el flujo sanguíneo pulmonar con el consecuente daño a este nivel. Adicionalmente, para obtener los resultados esperados de hiperventilación se requieren parámetros ventilatorios altos con el consecuente daño pulmonar y riesgo de fugas.

#### **5.5.5.4.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres no tienen preferencias en cuanto a la forma de la ventilación mecánica en los pacientes con HTPPN.

#### 5.5.5.4.11. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, no implica de recursos adicionales.

#### 5.5.5.4.12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### 5.5.5.4.13. Recomendaciones para investigación

El GDG considera que no se requieren más estudios en este campo.

#### 5.5.5.4.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Teniendo en cuenta que es una recomendación en contra de la intervención, no aplican indicadores de adherencia.

### 5.5.5.5. Preguntas 46 y 47

#### 5.5.5.5.1. Pregunta 46

¿Cuáles son las indicaciones de sildenafil en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HTPPN)?

#### 5.5.5.5.2. Pregunta 47

¿Cuál es la dosis efectiva y segura del sildenafil en el recién nacido con HTPPN?

#### 5.5.5.5.3. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 46 y 47)

El sildenafil tiene un potencial significativo en el tratamiento de la HTPPN, especialmente en ámbitos de recursos limitados. Sin embargo no se encontró evidencia sobre la seguridad del medicamento.

#### 5.5.5.4. Recomendación Preguntas 46 y 47

**46.** En el RN con HTPPN demostrada en quien esté indicado en uso de ONi, se recomienda el uso de sildenafil solamente si el óxido nítrico no está disponible (Nota: el sildenafil NO es un alternativa al uso del ONi, es una opción cuando no hay disponibilidad de ONi).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Moderada** ⊕⊕⊖

**47.** La dosis recomendada es 1 mg-2 mg/kg/dosis por 6-8 dosis.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención**

**Calidad de la evidencia: Baja** ⊕⊖⊖

#### 5.5.5.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de cuándo y en qué dosis usar el sildenafil en el contexto de pacientes con HPPRN.

#### 5.5.5.6. Fundamentación

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se define como una presión en la arteria pulmonar superior a 25-30 mm Hg; su incidencia es de 2/1000 recién nacidos vivos (con una tasa de mortalidad variable reportada entre 4 a 33 %, dependiendo de la disponibilidad de recursos (141,142). En la mayoría de los casos, la HPPRN resulta de una falla en la transición de la circulación fetal luego del parto. En la circulación fetal, la mayoría del gasto cardiaco del ventrículo derecho es desviada de los pulmones inmaduros hacia la placenta y hemicuerpo inferior, a través del foramen oval y el ductus arterioso; además *in útero* la resistencia vascular pulmonar alcanza niveles suprasistémicos debido a colapso pulmonar fetal, bajas PaO<sub>2</sub> y vasoconstricción pulmonar persistente. Luego del nacimiento, con el pinzamiento del cordón umbilical, la inflación del pulmón neonatal y el posterior aumento en PaO<sub>2</sub>, la resistencia vascular pulmonar debería disminuir a menos de la mitad de la resistencia vascular sistémica con lo que se incrementa el flujo pulmonar entre 8 a 10 veces, posteriormente, disminuyendo flujo a través del foramen oval y el ductus arterioso; en la HPPRN hay constricción persistente del lecho vascular pulmonar (147).

La hipertensión pulmonar debe ser sospechada en cualquier neonato con hipoxemia severa en especial cuando esta severidad no es esperada por su enfermedad pulmonar, además hay diferencia importante en la saturación de oxígeno preductal y posductal. El diagnóstico se puede confirmar mediante ecocardiografía (135). En los últimos años, la terapia de elección de hipertensión pulmonar neonatal

severa en recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional ha sido el óxido nítrico inhalado (iNO) por sus efectos vasodilatadores pulmonares selectivos (136).

Avances en la fisiopatología de esta enfermedad han demostrado una alta concentración de fosfodiesterasas en la vasculatura pulmonar; la inhibición de la fosfodiesterasa 5 lleva a un incremento en la concentración de AMP y GMP cíclico lo que conlleva a la relajación del músculo liso pulmonar (118,135); El sildenafil es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa 5, y su eficacia en lograr disminución de la resistencia pulmonar vascular ha sido demostrada en varios modelos animales (118). En neonatos, las evidencias aún son controvertidas, un estudio comparó la presión pulmonar antes y después de la administración de sildenafil y no encontró diferencias (137); en el 2006 Baquero reportó que en neonatos con hipertensión pulmonar y manejados con oxígeno al 100 %, a los que se administró sildenafil tuvieron saturaciones de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) más altas y fueron estadísticamente significativas a las 12 horas de su inicio comparados con los que recibieron placebo (142). Otros dos estudios (148,149) reportaron conclusiones similares en cuanto a mejoría de cifras de pulso oximetrías luego de administración de sildenafil. Así mismo estos tres estudios han demostrado reducción en la mortalidad en el grupo de pacientes que recibió sildenafil. Dentro de las indicaciones más mencionadas en la literatura está la de administrar sildenafil en forma concomitante con ONi para prevenir el fenómeno de rebote al suspender este último.

En una revisión del 2010 sobre sildenafil para la hipertensión pulmonar persistente en neonatos Cochrane concluyó que el sildenafil tiene efectos potenciales para mejorar parámetros fisiológicos en neonatos con hipertensión pulmonar, sin embargo la seguridad, dosis óptima y efectividad del sildenafil no ha sido establecida en un estudio grande aleatorizado y su uso actual debería estar restringido dentro del contexto de estos estudios (150).

Respecto a las dosis de sildenafil aún no están claramente definidas, las que se han venido utilizando son dosis extrapoladas de población adulta, y varían notablemente según los diferentes estudios realizados.

Se mencionan a continuación los esquemas más mencionados en la literatura:

0,5 a 2 mg/kg cada 6 horas

0,6 mg/kg cada 6 horas (cuando se usa en conjunto con ONi)

0,3 a 1 mg/kg cada 6 a 12 horas

#### 5.5.5.5.7. Resumen de hallazgos

En la literatura se encontraron tres estudios con características adecuadas para esta revisión: una revisión sistemática de literatura (150) y dos ensayos clínicos (142,149) que evalúan el efecto de vasodilatador pulmonar (sildenafil) en el síndrome de dificultad respiratorio neonatal asociado a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido a término o cercano al término. Los ensayos clínicos están incluidos en el metanálisis y tienen como características pequeños tamaños de muestra, en países latinoamericanos y con dificultad de acceso a uso de óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia. Los tres estudios reportan efecto positivo en la mortalidad por todas las causas, índice de oxigenación, solo uno mide efecto sobre presión pulmonar y todos miden efecto sobre presión arterial. Los datos primarios de las investigaciones solo son reportadas a partir de Baquero y colaboradores, 2006 (142), la tablas y gráficas del metanálisis no usan datos del otro ensayo clínico. Los parámetros hemodinámicos que se miden son:

La presión arterial pulmonar en mm Hg b.

La oxigenación (PaO<sub>2</sub>) o requerimiento de FiO<sub>2</sub>

El gasto cardiaco en litros/kg/min

La media de presión arterial en mm de Hg

Además todas las causas de mortalidad en los primeros 28 días de vida (neonatales). Ninguno midió presión de lecho arterial pulmonar al final de la terapia.

Un análisis de subgrupos se planificó a priori sobre la base de: la edad gestacional (término y pretérmino, definido como menos de 37 semanas de gestación), el método de diagnóstico de la hipertensión pulmonar (clínica o ecocardiográfica), la vía de administración de sildenafil (oral versus intravenosa versus inhalada), la causa primaria o secundaria de la hipertensión pulmonar. Este estudio informó lo que sería, si se repite, un fuerte efecto protector sobre la mortalidad (RR 0,17, IC 95 % 0,03, 1,09) a favor del grupo con sildenafil; este resultado tiene que ser replicado en estudios más amplios igual que la eficacia como terapia única y como terapia adyuvante, preferiblemente con un diseño multicéntrico. No tiene efectos secundarios clínicamente importantes, sin embargo, la seguridad y efectividad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente aún no ha sido establecida en un ensayo aleatorizado de gran tamaño y su uso debe ser restringido a el contexto de ensayos controlados aleatorios.

En cuanto a la dosis: en los dos ensayos clínicos incluidos en el metanálisis se reportan dosis así:

En el estudio de Baquero y colaboradores, 2006 (142), el protocolo para la dosificación fue (1) la primera dosis de 1mg/kg (0,5 ml /kg) 30 minutos después de la aleatorización, (2) la dosificación cada

seis horas (3) se puede duplicar la dosis (1 ml / kg) si el IO no mejoró y la presión arterial se mantuvo estable y (4) el tratamiento se interrumpió si IO era < 20 o el paciente ha recibido ocho dosis.

Herrea y colaboradores, 2006 (148) administró el sildenafil a 2mg/kg/dosis a través de sonda orogástrica cada seis horas, la duración total del tratamiento fue de 72 horas.

#### **5.5.5.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones**

El sildenafil tiene un potencial significativo en el tratamiento de la HPPRN, especialmente en ámbitos de recursos limitados. Sin embargo no hay evidencia contundente sobre su seguridad, aunque no se han reportado efectos secundarios importantes. EL GDG considera que teniendo en cuenta que en nuestro medio no hay disponibilidad de ONi en todos los centros donde pueden llegar RN con HTPPN, estaría indicada su utilización en estos casos, dado la gravedad clínica.

#### **5.5.5.9. Requisitos estructurales**

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado y con monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

#### **5.5.5.10. Consideraciones de beneficios y riesgos**

Los beneficios del tratamiento con el Sildenafil son el potencial efecto vasodilatador que tiene y su utilidad en los sitios con escasos recursos, que no cuentan con la posibilidad de aplicación de ONi en los niños con HTPPN en quienes el no inicio de tratamiento vasodilatador sería deletéreo. Los riesgos es que no hay aun estudios de seguridad a mediano y largo plazo de Sildenafil, sin embargo en lo reportado hasta el momento pareciera ser seguro, pues no se han descrito efectos secundarios clínicamente importantes.

#### **5.5.5.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Los padres prefieren la administración del sildenafil cuando no se cuenta con ONi para el tratamiento de la HTPPN.

#### **5.5.5.12. Implicaciones sobre los recursos**

El Sildenafil es un medicamento no incluido en la plan obligatorio de salud por lo que tiene implicaciones en los recursos.



#### **5.5.5.13. Vigencia de la recomendación**

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por la posibilidad de que se encuentre disponible nueva evidencia que responda a esta pregunta clínica.

#### **5.5.5.14. Recomendaciones para investigación**

Se necesita un ensayo con asignación aleatoria a gran escala que compare el Sildenafil con el vasodilatador actualmente utilizado, el óxido nítrico inhalado, para evaluar la eficacia y la seguridad.

#### **5.5.5.15. Indicadores de adherencia sugeridos**

No aplica, no es una indicación de rutina en los recién nacidos con HTPPN.

## 5.6. Referencias Bibliográficas

- (1) Avery ME, Mead J. surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23.
- (2) EuroNeoStat Annual Report for Very Low Gestational Age Infants 2006. The ENS Project. Hospital de Cruces, Unidad Neonatal 5-D, Plaza de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Spain. Info.euroneonet @ euskalnet.net
- (3) Avery G and Cols. Neonatology 6th edition. Lippincott William and Wilkins 2005.p561
- (4) Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*. 1956;17(1):1-10.
- (5) Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic Correlation1. *Radiographics*. 2005;25(4):1047-73.
- (6) Lobo L. The neonatal chest. *Eur J Radiol*. 2006;60:152-8.
- (7) Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, et la. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*. 2007;35: 175-86.
- (8) Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin Perinatol*. 1993;20:683-96.
- (9) Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD000510.
- (10) Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD001149.
- (11) Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 1996;20:206-9.
- (12) Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol*. 2003;8:19-27.
- (13) Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8:63-71.
- (14) Soll R, Özek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD001079.
- (15) Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD000510.
- (16) Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:F70-4.
- (17) Egberts J, Brand R, Walti H, et al. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf *Pediatrics*. 1997;100:E4.
- (18) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004;113:1593-602.

- (19) Gregory GA, Kitterman J, Phibbs RH, et al. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressures. *N Engl J Med.* 1971;284:1330-40.
- (20) Kamper J, Wulff K, Larsen C, et al. Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very low birth-weight infants. *Acta Paediatr.* 1993;82:193-7.
- (21) Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1994;331:1051-5.
- (22) De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:161-7.
- (23) Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics.* 2011;128:1069-76
- (24) Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125:e1402-9.
- (25) Reininger A, Khalak R, Kendig JW, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: A randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2005;25:703-8.
- (26) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009;123:137-42.
- (27) Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD000141.
- (28) Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2000;106(2 Pt 1):282-8.
- (29) Engle WA. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics.* 2008;121:419-32.
- (30) Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health.* 2005;10(2):109-16.
- (31) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatal.* 2010;97:402-17.
- (32) Kattwinkel J. Surfactant. Evolving issues. *Clin Perinatol.* 1998;25:17-32.
- (33) Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128:e1588-95.
- (34) Fujiwara T, Adams FH. Surfactant for Hyaline Membrane Disease. *Pediatrics.* 1980;66(5):795-8.

- (35) Figueras-Aloy J, Quero J, Carbonell-Estrany X, et al. Early administration of the second dose of surfactant (beractant) in the treatment of severe hyaline membrane disease. *Acta Paediatr.* 2001;90:296-301.
- (36) Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006180. DOI: 10.1002/14651858.CD006180.pub2.
- (37) Horbar JD, Wright EC, Onstad L, et al. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observed study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993;92:191-6.
- (38) Hudak ML, Farrell EE, Rosenberg AA, Jung AL, Auten RL, Durand DJ, et al. A multicenter randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *The Journal of pediatrics.* 1996;128(3):396-406.
- (39) Sinha S, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, Gadzinowski J, Hadju J, Bernstein G, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa in very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005;115:1030-8.
- (40) Moya F, Gadzinowski J, Bancalari E, Salinas V, Kopelman B, Bancalari A, et al. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome in very preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1018-29.
- (41) Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease - a pilot study. *Biology of the Neonate* 1990;58:121-6.
- (42) Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskrift for Laeger* 1992;154:2136-9.
- (43) Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.
- (44) Bhandari V, Gavino RG, Nedrelow JH, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol.* 2007;27:697-703.
- (45) Szymankiewicz M, Vidyasagar D, Gadzinowski J. Predictors of successful extubation of preterm low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:44-9.

- (46) Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F84-8.
- (47) Walsh M, Engle W, Lupton A, et al. Oxygen delivery through nasal cannulae to preterm infants: can practice be improved? *Pediatrics.* 2005;116:857-61.
- (48) Locke RG, Wolfson MR, Shaffer TH, et al. Inadvertent administration of positive end-expiratory pressure during nasal cannula flow. *Pediatrics.* 1993;91:135-8.
- (49) Frey B, McQuillan PJ, Shann F, et al. Nasopharyngeal oxygen therapy produces positive end-expiratory pressure in infants. *Eur J Pediatrics.* 2001;160:556-60.
- (50) Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics.* 2001;107:1081-3.
- (51) Morley C, Davis P. Continuous positive airway pressure: current controversies. *Curr Opin Pediatrics.* 2004;16:141-5.
- (52) De Paoli AG, Morley C, Davis PG. Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F168-72.
- (53) Robertson NJ, McCarthy LS, Hamilton PA, Moss AL. Nasal deformities resulting from flow driver continuous positive airway pressure. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1996;75:F209-12.
- (54) Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, et al. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2006;26: 476-80.
- (55) Kopelman AE. Airway obstruction in two extremely low birthweight infants treated with oxygen cannulas. *Journal of Perinatology* 2003;23:164-5.
- (56) Kopelman AE, Holbert D. Use of oxygen cannulas in extremely low birthweight infants is associated with mucosal trauma and bleeding, and possibly with coagulase-negative staphylococcal sepsis. *Journal of Perinatology* 2003;23:94-7.
- (57) Finer NN. Nasal cannula use in the preterm infant: oxygen or pressure? *Pediatrics.* 2005;116:1216-7.
- (58) Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD006405.
- (59) Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001:CD003212.
- (60) Gao WW, Tan SZ, Chen YB, et al. [Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010;12:524-6. [Artículo en chino].

- (61) Khorana M, Paradevisut H, Sangtawesin V, Kanjanapatanakul W, Chotigeat U, Ayutthaya JK. A randomized trial of non-synchronized Nasopharyngeal Intermittent Mandatory Ventilation (nsNIMV) vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) in the prevention of extubation failure in pre-term < 1,500 grams. *J Med Assoc Thai* 2008;91 Suppl 3:S136-42.
- (62) Collins CL, Holberton JR, Barfield C, et al. Randomised controlled trial of high flow nasal cannulae (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) post-extubation in preterm infants <32 weeks' gestation. *J Paediatrics Child Health*. 2012;48:66-7.
- (63) Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD000143.
- (64) Couser RJ, Ferrara TB, Falde B, et al. Effectiveness of dexamethasone in preventing extubation failure in preterm infants at increased risk for airway edema. *J Pediatr*. 1992;121:591-6.
- (65) Courtney SE, Weber KR, Siervogel RM, et al. Effects of dexamethasone on pulmonary function following extubation. *J Perinatol*. 1992;12:246-51.
- (66) Ferrara TB, Georgieff MK, Ebert J, et al. Routine use of dexamethasone for the prevention of postextubation respiratory distress. *J Perinatol*. 1989;9:287-90.
- (67) Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD001146. Epub 2010/01/22
- (68) Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001144
- (69) Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000456.
- (70) Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD000140.
- (71) Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD000432.
- (72) Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD000139.
- (73) Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
- (74) CAP 2006 Es el estudio anterior
- (75) Bancalari E. Caffeine for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:2179-81.
- (76) Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357:1893-902.

- (77) Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012;307:275-82.
- (78) Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr*. 2010;156:382-7.
- (79) Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:597-602.
- (80) Halliday HL. Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD000500.
- (81) Al Takroni AM, Parvathi CK, Mendis KB, et al. Selective tracheal suctioning to prevent meconium aspiration syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;63:259-63.
- (82) Wiswell TE, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40:955-81.
- (83) Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45(3):511-29
- (84) Bhutani VK, Chima R, Sivieri EM. Innovative neonatal ventilation and meconium aspiration syndrome. *Indian J Pediatr*. 2003;70:421-7.
- (85) Yurdakök M. Meconium aspiration syndrome: do we know? *Turk J Pediatr*. 2011;53:121-9.
- (86) Yeh Tf . Roentgenographic findings in infants with meconium aspiration syndrome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1979;242(1):60-3
- (87) Carson BS. Suctioning the meconium-stained infant. *Am J Dis Child*. 1988;142:698-9
- (88) Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Aguilar AM. What (not) to do at and after delivery? Prevention and management of meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev*. 2009;85:621-6.
- (89) Dargaville PA, Mills JF. Surfactant therapy for meconium aspiration syndrome: current status. *Drugs*. 2005;65:2569-91.
- (90) Goldsmith JP. Continuous positive airway pressure and conventional mechanical ventilation in the treatment of meconium aspiration syndrome. *J Perinatol*. 2008;28 (Suppl 3):S49-55.
- (91) Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*. 2009;29(7):497-503
- (92) Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117:1712-21.
- (93) Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, et al. Trends in use and outcome of newborn infants treated with high frequency ventilation in Australia and New Zealand, 1996-2003. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:160-6.

- (94) Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant Treatment of Full-Term Newborns With Respiratory Failure. *Pediatrics*. 1991;87(1):101-7.
- (95) Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1993;92:135-9.
- (96) Choi HJ, Hahn S, Lee J, Park BJ, Lee SM, Kim HS, et al. Surfactant Lavage Therapy for Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2012;101(3):183-91
- (97) Shankar V, Paul V, Deorari A, Singh M. Do neonates with meconium aspiration syndrome require antibiotics? *Indian Journal of Pediatrics*. 1995;62(3):327-31.
- (98) Basu S, Kumar A, Bhatia BD. Role of antibiotics in meconium aspiration syndrome. *Ann Trop Paediatr*. 2007;27:107-13.
- (99) Lin HC, Su BH, Tsai CH, Lin TW, Yeh TF. Role of Antibiotics in Management of Non-Ventilated Cases of Meconium Aspiration Syndrome without Risk Factors for Infection. *Neonatology*. 2005;87(1):51-5.
- (100) Siriwachirachai T, Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD007772.DOI: 10.1002/14651858.CD007772.pub2.
- (101) Tan K, Lai NM, Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD008155. DOI: 10.1002/14651858.CD008155.pub2.
- (102) Brehmer U, Jorch G. Surfactant therapy in severe neonatal respiratory failure-multicenter study-III. Surfactant therapy in 41 premature infants < 34 weeks with suspected congenital infection (case-control analysis). *Klinische Padiatrie* 1993;205:78-82.
- (103) Herting E, Gefeller O, Land M, Van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection; the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000;106:957-64.
- (104) Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (Beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr*. 1998;132:40-7
- (105) Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *Am J Perinatol*. 2008;25:75-8.
- (106) Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient Tachypnea of the Newborn. *Pediatrics in Review*. 2008;29(11):e59-e65
- (107) Yurdakök M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(Suppl 3):24-6.



- (108) Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2009(4):CD006614.
- (109) Porto AMF, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MMR. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342
- (110) Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331(7518):662.
- (111) Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of Respiratory Disorders in Neonates Born between 34 and 36 Weeks of Gestation Following Exposure to Antenatal Corticosteroids between 24 and 34 Weeks of Gestation. *Am J Perinatol* 2008;25(2):79-84.
- (112) Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of the newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth. *Am J Dis Child* 1966;111:380-5. 66097371
- (113) Hansen, 2008 Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008;336(7635):85-7.
- (114) Spitzer AR, Clark RH. 9 - Positive-pressure ventilation in the treatment of neonatal lung disease. assisted ventilation of the neonate (Fifth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. p. 163-85.
- (115) Kinsella 2008 Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in the term newborn. *Early Hum Dev* 2008;84(11):709-16.
- (116) Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):14-20.
- (117) Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012;39(1):149-64
- (118) Steinhorn RH. Nitric oxide and beyond: new insights and therapies for pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 2008;28(Suppl 3):S67-71.
- (119) Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2000(2):CD000399
- (120) Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *American Journal of Physiology* 1992;263:H875-80.

- (121) The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group.( NINOS.) Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997;99: 838-45
- (122) Clark RH, Keuser TJ, Walker MW, Southgate MS, Huckaby JL, Perez JA, Roy BJ, Keszler M, Kinsella JP, for the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New England Journal of Medicine* 2000;342: 469-74
- (123) Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Sys Rev.* 2000:CD000399.
- (124) Oliveira CA, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. *Revista Hospital das Clínicas.* 2000;55:145-54.
- (125) DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care.* 2010;55(12):1717-45.
- (126) Oliveira CACd, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. *Revista do Hospital das Clínicas.* 2000;55:145-54.
- (127) Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur J Pediatrics.* 1997;157:S28-S30.
- (128) Hoehn T, Krause M, Hentschel R. High-frequency ventilation augments the effect of inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *European Respiratory Journal.* 1998;11(1):234-8.
- (129) Coates EW, Klinepeter ME, O'Shea TM. Neonatal pulmonary hypertension treated with inhaled nitric oxide and high-frequency ventilation. *J Perinatol.* 2008;28(10):675-9.
- (130) Lampland AL, Mammel MC. The Role of High-Frequency Ventilation in Neonates: Evidence-Based Recommendations. *Clin Perinatol.* 2007;34:129-44.
- (131) Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.
- (132) Dobyns EL, Griebel J, Kinsella JP, et al. Infant lung function after inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Pulmonol.* 1999;28:24-30.
- (133) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Randomized, multicenter trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. *J Perinatol.* 2005;25:720-4.
- (134) Al-Alaiyan Saleh NE. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to high-frequency ventilation. *Critic Care.* 1999;3:4.
- (135) Steinhorn RH, Farrow KN. Pulmonary hypertension in the neonate. *NeoReviews.* 2007;8:14-e21.

- (136) DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care*. 2010;55:1717-45.
- (137) Leibovitch L, Matok I, Paret G. Therapeutic Applications of Sildenafil Citrate in the Management of Paediatric Pulmonary Hypertension. *Drugs*. 2007;67(1):57-73.
- (138) Levene MI, Quinn MW. Use of sedatives and muscle relaxants in newborn babies receiving mechanical ventilation. *Arch Dis Child*. 1992 Jul;67(7 Spec No):870–873
- (139) Cools F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002773. DOI: 10.1002/14651858.CD002773.pub2
- (140) Cools F, Askie LM, Offringa M. Elective high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2009;9:33.
- (141) Spillers J. PPHN: is sildenafil the new nitric? A review of the literature. *Adv Neonatal Care*. 2010;10:69-74.
- (142) Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006;117:1077-83.
- (143) Ferrara B, Chang P, Thompson T. Efficacy and neurologic outcome of profound hypocapnic alkalosis for the treatment of persistent pulmonary hypertension in infancy. *J Pediatr*. 1984;105:4.
- (144) Kusuda S, Shishida N, Miyagi N, et al. Cerebral blood flow during treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F30-3.
- (145) Schreiber M, Heymann M. Increased arterial PH, not decrease Paco2 attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. *Pediatr Res*. 1986;20:1986.
- (146) Ferrara Bruce JDE, Chang Pi-Nian, Thompson Theodore R. Efficacy and neurologic outcome of profound hypocapnic alkalosis for the treatment of persistent pulmonary hypertension in infancy. *The Journal of Pediatrics* 1984;105(3):4
- (147) Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol*. 2001;28:609-27.
- (148) Herrea Torres R, Concha Gonzalez EP, Holberto Castillo J, et al. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertension pulmonar persistente. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2006;73:159-63.
- (149) Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, et al. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2010;27:225-30.
- (150) Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD005494.

- (151) Wiedemann JR, Saugstad AM, Barnes-Powell L, Duran K. Meconium aspiration syndrome. *Neonatal Netw* 2008;27(2):81-7
- (152) Tsu F. Yeh. Core Concepts: Meconium Aspiration Syndrome: Pathogenesis and Current management , *NeoReviews* 2010;11:e503-e512
- (153) Neonatal resuscitation, american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010, 122 s 909-s919
- (154) Gelfand SL, Fanaroff JM, Walsh MC. Controversies in the treatment of meconium aspiration syndrome. *Clin Perinatol* 2004;31(3):445-52
- (155) Bahrami KR, Van Meurs KP. ECMO for neonatal respiratory failure. *Semin Perinatol.* 2005;29:15-23.
- (156) Short BL. Extracorporeal membrane oxygenation: use in meconium aspiration syndrome. *J Perinatol.* 2008;28(Suppl 3):S79-83.
- (157) Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1985;76:479-87.
- (158) O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1989;84:957-63.
- (159) UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *The Lancet* 1996;348(9020):75-8
- (160) Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD001340.

## 5.7. Referencias Bibliográficas Complementarias

- (6) Abdel-Latif ME, Osborn DA, Challis D. Intra-amniotic surfactant for women at risk of preterm birth for preventing respiratory distress in newborns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007916
- (7) Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2005 Jul-Aug;25(4):1047-73.
- (8) Ammari A, Suri M, Mlisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, Ruzal-Shapiro C, Wung J-T, Polin RA: Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 341–347.
- (9) Askie LM. Inhaled nitric oxide in preterm infants: A individual patient data meta-analysis protocol. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2010;46:58
- (10) Baroutis G, Kaleyias J, Liarou T, Papatoma E, Hatzistamatiou Z, Costalos C. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome *European Journal of Pediatrics* 2003 162:7-8 (476-480)
- (11) Baroutis G. Comparison of treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):127–128
- (12) Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2000(2):CD000509
- (13) Bevilacqua G, Chernev T, Parmigiani S, Yarakova N, Gaioni L, Volante E, et al. Use of surfactant for prophylaxis versus rescue treatment of respiratory distress syndrome: experience from an Italian-Bulgarian trial. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997;68(Suppl 1):47-54
- (14) Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B and the Italian Collaborative Multicentre Study Group. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. *Journal of Perinatal Medicine* 1996;24:1-12
- (15) Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in preterm infants with pulmonary dysfunction: systematic review and meta-analyses. *Pediatrics.* 1997;100(5):E6.
- (16) Bigatello LM, Hurford WE, Hess D. Use of inhaled nitric oxide for ARDS. *Respiratory care clinics of North America* 1997;3(3):437-58
- (17) Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology.* 2008;93(4):309-15. Epub 2008 Jun 5
- (18) Bose C, Corbet A, Bose G, Garcia-Prats J, Lombardy L, Wold D, Donlon D, Long W. Improved outcome at 28 days of age for very low birth weight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant. *J Pediatr.* 1990 Dec;117(6):947-53

- (19) Chu GL, Wang J, Xin Y, Zheng J, Zheng RX, Bi DZ. [Protective and curative effects of prophylactic administration of pulmonary surfactant on neonatal respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006 Apr 4;86(13):876-80
- (20) Cogo PE, Facco M, Simonato M, De Luca D, De Terlizi F, Rizzotti U, Verlato G, Bellagamba MP, Carnielli VP. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2011 Mar;37(3):510-7. Epub 2010 Dec 10.
- (21) Corbet A, Bucciarelli R, Goldman S, Mammel M, Wold D, Long W, US Exosurf Pediatric Study Group 1. Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1991;118:277-84.
- (22) Cui YP, Tong XM, Ye HM, Wang B, Tang YN. [A meta-analysis of nasal intermittent positive ressure ventilation in treatment of respiratory distress syndrome in premature infants]. *Zhonghua er ke za zhi Chinese journal of pediatrics*. 2009;47(7):532-6.
- (23) Dani C., Bertini G., Pezzati M., Cecchi A., Caviglioli C. and Rubaltelli F. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004 113:6 (e560-563).
- (24) de Winter JP, Egberts J, de Kleine MJ, van Bel F, Wijnands JB, Guit GL. [Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in premature infants using intratracheally administered surfactants]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1992 Oct 10;136(41):2018-24
- (25) Dimitriou G, Fouzas S, Giannakopoulos I, Papadopoulos VG, Decavalas G, Mantagos S. Prediction of respiratory failure in late-preterm infants with respiratory distress at birth. *Eur J Pediatr*. 2011 Jan;170(1):45-50.
- (26) Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. A Randomized, Controlled Trial of Poractant Alfa versus Beractant in the Treatment of Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol*. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
- (27) Donohue PK, Gilmore MM, Cristofalo E, Wilson RF, Weiner JZ, Lau BD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: A systematic review. *Pediatrics* 2011;127(2):e414-e22
- (28) Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98(3):217-24.
- (29) Dunn MS, Shennan AT, Zyack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis vs treatment. *Pediatrics* 1991;87:377-86
- (30) Egberts J, DeWinter JP, Sedin G, deKleine MJK, Broberger U, VanBel F, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks gestation: a randomized trial. *Pediatrics* 1993;92:768-74

- (31) Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. *J Pediatr* 2004;144:804-8.
- (32) Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005;10(2):109-16 (Addendum March 2012).
- (33) Finer NN. Nasal cannula use in the preterm infant: oxygen or pressure?. *Pediatrics* 2005;116(5):1216-7.
- (34) Fujii A, Patel S, Allen R, Doros G, Guo C, Testa S. Poractant alfa and beractant treatment of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Perinatol*. 2010; 30(10):665- 670
- (35) Gharehbaghi MM, Sakha SH, Ghojzadeh M, Firoozi F. Complications among premature neonates treated with beractant and poractant alfa. *Indian J Pediatr*. 2010;77(7):751-754
- (36) Greenough and B. Khetriwal , Pulmonary hypertension in the newborn., *PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS* (2005) 6, 111-116
- (37) Halliday HL, Reid MM, Mehan C, McClure G, Lappin TRJ, Thomas PS. Controlled trial of artificial surfactant to prevent respiratory distress syndrome. *Lancet* 1984;1:476-8 of age for very low birthweight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant. *Journal of Pediatrics*
- (38) Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC. Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child* 1993;69:276-80.
- (39) Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(3).
- (40) Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2.
- (41) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC. Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. *BMJ*. 2004 Oct 30;329(7473):1004
- (42) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC; Vermont Oxford Network. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1593-602.
- (43) Iar kova N, Vakrilova L, Sl ncheva B, Dancheva S, Popivanova A, Emilova Z, et al. Administration of exogenous surfactant in very low birth weight infants with RDS . *Akuserstvo i Ginekologija* 1999;38:23-6. [Other: ISSN 0324-0959 ]

- (44) Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998; 53(1):81-94
- (45) Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1993;92:90-8
- (46) Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S909-19
- (47) Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM,. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *New England Journal of Medicine* 1991;324:865-71
- (48) Khorana M, Paradeevisut H, Sangtawesin V, Kanjanapatanakul W, Chotigeat U, Ayutthaya JK. A randomized trial of non-synchronized Nasopharyngeal Intermittent Mandatory Ventilation (nsNIMV) vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) in the prevention of extubation failure in pre-term < 1,500 grams. *J Med Assoc Thai* 2008;91 Suppl 3:S136-42.
- (49) Köksal N, Akpınar R, Cetinkaya M. Early administration of the second surfactant dose in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Turk J Pediatr.* 2009 Nov-Dec;51(6):556-64
- (50) Kresch MJ, Clive JM. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol.* 1998;18(4):276-283
- (51) Lefort S, Diniz EM, Vaz FA. Clinical course of premature infants intubated in the delivery room, submitted or not to porcine-derived lung surfactant therapy within the first hour of life. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2003;14:187-96
- (52) Malloy CA, Nicoski P, Muraskas JK. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2005; 94(6):779 -784
- (53) Merritt TA, Hallman M, Berry C, Pohjavuori M, Edwards DK, Jaaskelainen J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth vs rescue administration in very low birthweight infants with lung immaturity. *Journal of Pediatrics* 1991;118:581-94
- (54) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England Journal of Medicine* 2008;358:700-8
- (55) N. Akpınar R. and Çetinkaya M. Early administration of the second surfactant dose in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Turkish Journal of Pediatrics* 2009 51:6 (556-564)



- (56) Phibbs RH, Ballard RA, Clements JA, Heilbron DC, Phibbs CS, Schlueter MA, Sniderman SH, Tooley WH, Wakeley A. Initial clinical trial of Exosurf, a protein-free synthetic surfactant, for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1991;88:1-9
- (57) Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004 Apr;21(3):109-19.
- (58) Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. *J Perinatol.* 2006 May;26 Suppl 1:S51-6; discussion S63-4
- (59) Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005;10(2):109-16
- (60) Respiratory Support in Meconium Aspiration Syndrome: A Practical Guide. *International Journal of Pediatrics.* 2012;2012
- (61) Saeidi R, Hamed A, Robatsangi M.G., Javadi A., Dinparvar S. Comparing effects of beractant and poractant alfa in decreasing mortality rate due to respiratory distress syndrome in premature infants. *Tehran University Medical Journal.* 68 (11) (pp 644-648), 2011. Date of Publication: January 2011. AN: 2011080531
- (62) Sandri F, Plavka R, Simeoni U; CURPAP Advisory Board. The CURPAP study: an international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants. *Neonatology.* 2008;94(1):60-2. Epub 2008 Jan 15.
- (63) Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007836. DOI: 10.1002/14651858.CD007836
- (64) Shapiro DL, Notter RH, Morin FCD, et al. Doubled-blind, randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1985;76:593-599
- (65) Soll RF, Conner JM, Howard D. Early surfactant replacement in spontaneously breathing premature infants with RDS. *Pediatr Res* 2003;53:L312.
- (66) Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkötter E, Roll C, Hanssler L, Harms K, Herting E, Boenisch H, Windeler J, et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 Jan;72(1):F8-13.
- (67) Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, Harms K, Herting E, McClure G, Reid M, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics.* 1992 Jan;89(1):13-20

- (68) Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.
- (69) Stevenson D, Walther F, Long W, Sell M, Pauly T, Gong A, Easa D, Pramanik A, LeBlanc M, Anday E, Dhanireddy R, Burchfield D, Corbet A, American Exosurf Neonatal Study Group 1. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams. *Journal of Pediatrics* 1992;120:S3-S12
- (70) Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001243.
- (71) SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Buchter S, Sánchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1970-9. Epub 2010 May 16
- (72) Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 313-320.
- (73) Ten Centre Study Group. Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *British Medical Journal* 1987;294:991-6
- (74) Vaucher YE, Harker L, Merritt TA, Hallman M, Gist K, Bejar R, et al. Outcome at twelve months of adjusted age in very low birth weight infants with lung immaturity: a randomized, placebo-controlled trial of human surfactant. *Journal of Pediatrics* 1993;122:126-32
- (75) Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *J. Pediatrics.* 1999 Feb;103(2):E24
- (76) Vidyasagar D, Velaphi S, Bhat VB. Surfactant replacement therapy in developing countries. *Neonatology.* 2011;99(4):355-66. Epub 2011 Jun 23.
- (77) Walti H, Paris - Llado J, Breart G, Couchard M, and the French Collaborative Multicentre Study Group. Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: a randomized multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. *Acta Paediatrica* 1995;84:913-21

- (78) weet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. Switzerland: 2010 S. Karger AG, Basel., 2010:402-1
- (79) Whitsett JA, Hull WM, Luse S. Failure to detect surfactant protein-specific antibodies in sera of premature infants treated with Survanta, a modified bovine surfactant. *Pediatrics*.1991;87(4):505-510
- (80) Wilkinson AR, Jenkins PA, Jeffrey JA. Two controlled trials of dry artificial surfactant: early effects and later outcome in babies with surfactant deficiency. *Lancet* 1985;2:287-91
- (81) Yeh TF. Core Concepts: Meconium Aspiration Syndrome: Pathogenesis and Current Management. *NeoReviews* 2010;11(9):e503-e12

## **Sección 2.**

# **Análisis Económico**

# Análisis económico del CPAP nasal y CPAP nasal con surfactante pulmonar como alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia

## Presentación

El presente estudio, titulado “Análisis económico del CPAP nasal y CPAP nasal con surfactante pulmonar como alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia” se desarrolla dentro del marco de la *Guía de atención integral del recién nacido con trastornos respiratorios*, con el fin de ser utilizado como un insumo en las recomendaciones finales del manejo del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro.

## Autores

**Aurelio Mejía.** Economista y MSc en Economía de la Salud de la Universidad de York, UK. Profesor del Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**Sara Atehortúa.** Economista y MSc en Gobierno y Asuntos Públicos de FLACSO, México. Profesora del Departamento de Economía, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Antioquia.

**María Ximena Rojas.** Enfermera, MSc en Epidemiología Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana, MSc en Salud Pública y Medicina Preventiva y estudiante del Doctorado en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica de la Universidad Autónoma de Barcelona. Profesora Asociada al Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

**Daniel Camilo Aguirre.** Estadístico, MSc en Epidemiología y estudiante del Doctorado en Epidemiología de la Universidad de Antioquia. Profesor del Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

## Resumen

**Objetivo:** determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad de dos alternativas de profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria (CPAP nasal y CPAP nasal + surfactante) en recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas, comparadas con la estrategia usual que no incluye profilaxis.

**Metodología:** análisis de costo-efectividad basado en las tarifas de prestación de servicios del Manual Tarifario del ISS 2001.

Perspectiva: Sistema General de Seguridad Social en Salud (pagador) a precios de 2010.

Desenlace: muerte evitada.

Intervenciones: aplicación de presión positiva continua en la vía aérea, sola o combinada con el uso de surfactante pulmonar, comparado con la práctica usual que no incluye profilaxis.

Población: recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas, que se consideran con alto riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria.

Horizonte temporal: desde el nacimiento del prematuro hasta el alta hospitalaria (periodo neonatal).

Características del modelo: árbol de decisiones que simula la evolución de recién nacidos prematuros de 27 a 31 semanas de gestación que pueden recibir o no alguna estrategia de profilaxis, y que pueden presentar síndrome de dificultad respiratoria y otros desenlaces como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o muerte.

Fuentes de datos: la información sobre efectividad se extrajo de ensayos clínicos identificados en el proceso de elaboración de recomendaciones. Para determinar los costos, se construyó un caso típico a partir de la revisión de guías, protocolos y varias historias clínicas, el cual fue validado por los expertos temáticos. Para valorar los recursos consumidos se empleó el Manual Tarifario del ISS y los datos del SISMED disponibles en el Sistema Integral de Información de la Protección Social –SISPRO–Análisis de sensibilidad: se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos para evaluar el impacto de cambios en la efectividad y los costos sobre la decisión.

**Resultados:** la estrategia de CPAP nasal resultó ser, tanto en el caso base como en los análisis de sensibilidad, una alternativa altamente costo efectiva en comparación con la estrategia de no profilaxis

y con la estrategia de CPAP nasal + surfactante. Para una disposición a pagar por muerte evitada superior a 20 millones de pesos, la probabilidad de que la profilaxis con CPAP nasal sea costo efectiva es del 90%. La estrategia de no profilaxis siempre se encuentra dominada por las dos estrategias de profilaxis, tanto en el caso base como en los análisis de sensibilidad.

**Conclusiones:** se recomienda el uso de CPAP nasal como estrategia de profilaxis para el síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas en Colombia.

## Pregunta económica

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), a partir de las preguntas y recomendaciones de la *Guía de atención integral del recién nacido con trastornos respiratorios*, definió la importancia que cada una de ellas podría tener para la evaluación económica. Para ello se tuvieron en cuenta los pasos y criterios señalados en el paso 17 y 20 de la *Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral*, tales como la existencia de estudios previos para el país, las diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y el estado de salud de la población.

Esta priorización inicial se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Una vez finalizó el proceso de búsqueda de evidencia, se evaluaron estos resultados con el ejercicio inicial de priorización de preguntas económicas para determinar las preguntas con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica. De las 43 preguntas clínicas que se abordaron en esta guía, el GDG consideró que 13 no aplicaban para evaluación económica, pues se referían a definiciones o indicaciones generales para el uso de intervenciones o medicamentos; 14 se clasificaron como preguntas de baja prioridad, por lo general porque no se esperaban grandes diferencias en los costos o en la efectividad, 8 como prioridad moderada y 8 como de alta prioridad para evaluación económica (ver herramienta 20 en el Apéndice 1). Posteriormente, en una primera reunión con el ente gestor se acordó una pregunta para iniciar el desarrollo de la evaluación económica (ver herramienta 23 en el Apéndice 1).

El GDG evaluó las recomendaciones preliminares de las preguntas que fueron clasificadas de alta prioridad para evaluación económica y eligió para evaluación económica *de novo* la comparación de las estrategias de profilaxis para síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en recién nacidos prematuros (de 27 – 31 semanas): 1) aplicación de presión positiva continua en la vía aérea nasal (CPAP nasal por sus siglas en inglés) y la administración de surfactante pulmonar, y 2) la estrategia de CPAP nasal solo, ambas comparadas con la práctica usual más común en las unidades de cuidado neonatal en el país que no incluye la profilaxis.

El GDG seleccionó esta comparación teniendo en cuenta que una de las principales complicaciones del nacimiento prematuro es el SDR, cuya causa es la enfermedad de membrana hialina, originada por una insuficiente cantidad de surfactante pulmonar debida a la inmadurez del sistema de producción del mismo, que sólo alcanza su completo desarrollo después de la semana 36 de gestación (Robertson 1992). Alrededor de 32% de los recién nacidos prematuros presentan SDR por esta causa (National Heart, Lung, and Blood Institute 2011). Su incidencia es menor a mayor edad gestacional al momento



del nacimiento: entre los recién nacidos de 26 a 28 semanas de gestación, la incidencia es de 60%, mientras que en niños de 30 a 31 semanas es de 25%; los recién nacidos a término rara vez desarrollan SDR (Robertson 1992).

Muchos recién nacidos prematuros con SDR desarrollan complicaciones como ceguera, trastornos neurológicos por daño cerebral y trastornos respiratorios crónicos entre los que se cuenta el asma y la displasia broncopulmonar, todas ellas con una alta probabilidad de discapacidad por secuelas (Fraser 2004). Por estos motivos, en las últimas dos décadas se han estudiado varias estrategias de manejo ventilatorio del recién nacido prematuro tendientes a evitar los problemas respiratorios, mejorar su sobrevivencia y disminuir las secuelas a largo plazo asociadas a la ventilación mecánica en el periodo neonatal.

El surfactante pulmonar es crucial en el manejo temprano del SDR, y su administración en las primeras horas después del nacimiento está asociada con una reducción de la morbilidad debida al SDR (Rojas 2012). Sin embargo, aún se discute cuál es el momento más apropiado para administrar el surfactante: al inicio de los primeros síntomas de dificultad respiratoria (surfactante temprano), en forma profiláctica a todo recién nacido prematuro que se considere a riesgo de SDR (surfactante profiláctico), o como terapia una vez se ha establecido el SDR (surfactante tardío, de rescate o de tratamiento). Si bien las administraciones profiláctica y temprana han mostrado reducir el riesgo de neumotórax, de enfisema pulmonar intersticial, de enfermedad pulmonar crónica y de mortalidad neonatal en comparación con el uso tardío de surfactante que se inicia como tratamiento del SDR ya establecido (Morley 1997, Egberts 1997, Horbar 2004), el alto costo de la estrategia profiláctica para los sistemas de salud puede limitar su adopción en países de bajos ingresos.

Por otra parte, el recién nacido con SDR frecuentemente requiere de soporte ventilatorio para tratar la hipoxemia y la hipercapnia asociadas con el SDR, por lo que se han estudiado varias estrategias de ventilación mecánica, así como estrategias basadas en técnicas de soporte no invasivas para minimizar los riesgos de daño del parénquima pulmonar, el trauma asociado al ventilador (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial) y la toxicidad por oxígeno (Morley 1997). La aplicación del CPAP nasal como estrategia de soporte no invasiva se ha descrito como un sistema simple y poco costoso, que ha mostrado ser efectivo en el manejo del SDR no complicado (De Klerk 2001). Debido a sus potenciales beneficios, esta es una alternativa muy atractiva para la profilaxis del SDR en los recién nacidos prematuros.

Teniendo en cuenta lo anterior, este análisis económico responde a la siguiente pregunta: desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, ¿cuál es la estrategia de profilaxis para SDR más costo efectiva, comparando CPAP nasal + surfactante y CPAP nasal solo, con respecto a la práctica

convencional de no profilaxis, en recién nacidos con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas? Se espera que la evaluación de costos y consecuencias, basada en datos locales, permita estimar el impacto de estas alternativas en los costos de atención para el SGSSS y en los desenlaces de salud de los recién nacidos prematuros.

A partir de la pregunta anterior, el grupo de evaluaciones económicas definió los aspectos principales que componen esta pregunta siguiendo el formato PECOT+R sugerido en el paso 18 de la guía metodológica (tabla 1):

**Tabla 1. Pregunta económica en formato PECOT+R**

<b>Pacientes</b>	<b>Exposición</b>	<b>Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Recursos</b>
Recién nacido prematuro (27-31 semanas) en riesgo de desarrollar SDR, con respiración espontánea	CPAP nasal + Surfactante pulmonar profilácticos  CPAP nasal profiláctico sólo	Práctica usual de no profilaxis	Displasia broncopulmonar (DBP), complicaciones neonatales neurológicas y mortalidad neonatal intrahospitalaria	Periodo neonatal: desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria	Exámenes de diagnóstico, medicamentos, insumos y equipos para el soporte ventilatorio, estancia hospitalaria, servicios de profesionales especializados

## Objetivos

### General

Evaluar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad de la aplicación combinada de CPAP nasal + surfactante y de la aplicación de CPAP nasal solo, como estrategias de profilaxis para SDR, con respecto a la práctica usual en el SGSSS de no profilaxis, en recién nacidos con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas.

### Específicos

1. Conocer el estado del arte de la evaluación económica de alternativas de profilaxis para SDR.
2. Identificar el consumo de recursos de cada una de las alternativas a evaluar.
3. Medir y valorar los recursos consumidos por cada una de las estrategias.
4. Construir un modelo de decisiones que permita sintetizar la evidencia clínica y económica para determinar cuál y en qué escenarios una estrategia puede resultar costo-efectiva para el país.
5. Estimar el impacto de los cambios en el costo y la efectividad de las estrategias sobre los resultados del modelo.

## Revisión de la evidencia económica

El objetivo de la revisión de literatura económica es conocer el estado del arte de estudios económicos referidos a las estrategias de profilaxis para SDR contempladas en esta GAI. Esta información proporciona antecedentes para la elaboración de los modelos económicos y un marco de comparación de los resultados, sin embargo, no se puede hablar de evidencia económica en el mismo sentido que evidencia clínica, pues las diferencias en los modelos de atención, contratación, precios y tecnologías implican que decisiones basadas en resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos pueden no aplicar en nuestro medio (Drummond 2009).

A continuación se describen las bases de datos consultadas, el protocolo de búsqueda y los resultados de la revisión de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del paso 19 de la guía metodológica.

### *Bases de datos utilizadas en la búsqueda*

Se aplicó un protocolo de búsqueda en bases de datos especializadas en evaluaciones económicas y evaluaciones de tecnologías y bases de datos internacionales y colombianas. A continuación se describen las bases de datos consultadas.

Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database: administradas por el Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York. El CRD realiza búsquedas sistemáticas de evaluaciones económicas y reportes de evaluación de tecnologías en bases de datos como MEDLINE, The Cochrane Library, EMBASE, PSYCINFO y CINAHL, entre otras. Además, contiene resúmenes estructurados de evaluaciones económicas y reportes de evaluación de tecnologías de 52 miembros de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment y otras 20 organizaciones de evaluaciones de tecnología en salud alrededor del mundo.

MEDLINE (vía OVID): se realizó una búsqueda restringida al último año y siguiendo el mismo protocolo empleado por el CRD, para recuperar publicaciones recientes no incluidas en las bases de datos anteriores.

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud de la Organización Panamericana de la Salud: se restringió la búsqueda a la base de datos LILACS y evaluaciones de tecnologías en salud de agencias iberoamericanas.

Istor: se realizó una búsqueda amplia en las revistas de economía incluidas en esta base de datos.

Adicionalmente, se consultaron los resultados de una revisión sistemática que el Grupo de Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia adelantó en 2011 para identificar las publicaciones colombianas en evaluación económica en salud. Esta búsqueda se realizó en las bases de datos anteriores, en el Publindex de Colciencias, en bases de datos de borradores de trabajo en economía (Research Papers in Economics y Dotec-Colombia) y se complementó con una revisión manual de hojas de vida (CVLac) de los autores identificados en la búsqueda inicial. Por último, se revisaron las guías de práctica clínica (GPC) identificadas por el GDG en el proceso de adaptación de recomendaciones.

### **Estrategia de búsqueda**

La búsqueda empleó las palabras claves del MeSH y conceptos clínicos (en español e inglés) relacionados con la condición clínica de los recién nacidos y las intervenciones tales como prematuridad, bajo peso al nacer, presión positiva, presión positiva continua en la vía aérea, ventilación, entre otros, los cuales se combinaron con términos económicos mediante el operador AND (solo en las bases de datos no especializadas en evaluaciones económicas). Detalles del protocolo de búsqueda en cada una de las bases consultadas se presenta en el Apéndice 2.

### **Criterios de selección**

Los criterios de selección fueron aplicados de forma independiente por dos investigadores a todos los títulos y resúmenes de los artículos identificados, con el fin de eliminar los que eran claramente irrelevantes. Posteriormente, los mismos criterios se aplicaron a los artículos en texto completo para determinar cuáles se incluían en la síntesis de evidencia. Las diferencias con respecto a qué artículos incluir fueron resueltas por consenso.

*Tipos de estudios:* evaluaciones económicas completas (costo efectividad, costo utilidad, costo beneficio), estudios de minimización de costos, estudios de costo-consecuencia, reportes de evaluación de tecnologías o GPC que incluyeran evaluaciones económicas de sus recomendaciones.

*Tipo de participantes:* recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas.

*Tipo de intervenciones:* CPAP nasal + surfactante y CPAP nasal solo, comparados entre sí o contra no profilaxis.

*Tipo de desenlaces:* costo-efectividad, calidad de vida, años de vida ajustados por calidad, años de vida ajustados por discapacidad, días de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica, incidencia de SDR, incidencia de DBP o hemorragia intraventricular, muerte.

Se excluyeron editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor, artículos de carga de la enfermedad, estudios de tratamiento de SDR, y estudios que no reportaran costos o uso de recursos. Los resultados de la búsqueda y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se presentan siguiendo las recomendaciones del grupo PRISMA (Moher 2009).

### ***Resultados de la búsqueda***

La búsqueda permitió identificar 118 referencias no duplicadas. A partir de la revisión del título y el resumen, se excluyeron 106 que no cumplían los criterios de inclusión, de manera que se revisó el texto completo de 12 referencias, de las cuales ninguna cumplía los criterios de inclusión (Apéndice 3). Por tal motivo, no es posible diligenciar la Herramienta 24 de la guía metodológica (Matriz de dominios de la información de revisión y evaluación sistemática de evaluaciones económicas).

## Metodología del estudio económico

De acuerdo con el paso 18 de la guía metodológica, es necesario delimitar el alcance de la evaluación económica, el cual incluye los siguientes elementos:

- Pregunta de investigación (se presentó en la primera parte del documento)
- Tipo de evaluación económica
- Ámbito de comparación de la evaluación económica
- Población objetivo
- Perspectiva de análisis
- Horizonte temporal
- Opciones en salud consideradas
- Comparadores y sus consecuencias en salud
- Costos asociados

A continuación se presenta el desarrollo de cada uno de estos elementos para la pregunta clínica priorizada para evaluación económica *de novo*.

### **Tipo de evaluación económica**

Análisis de costo-efectividad basado en un árbol de decisiones que relaciona costos de atención y principales desenlaces en salud durante el transcurso del periodo neonatal, usando las tarifas de prestación de servicios del Manual Tarifario del ISS 2001 + 30%.

### **Ámbito de comparación de la evaluación económica**

De acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica, el ámbito de comparación es intrapatología.

### **Población objeto de estudio**

Recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas, considerados de alto riesgo para desarrollar SDR. No se consideran sub-grupos adicionales.

### **Perspectiva**

Se adoptó la perspectiva del SGSSS restringida, sin discriminar las responsabilidades de los pagadores involucrados.

### **Horizonte de tiempo**

El horizonte considerado va desde el nacimiento del prematuro hasta el alta hospitalaria, que comprende el periodo neonatal. El GDG considera que este es un horizonte adecuado pues los costos y los desenlaces críticos para tomar una decisión ocurren durante este periodo.

### **Opciones en salud consideradas y comparadores**

Las opciones consideradas para el manejo del recién nacido prematuro con riesgo de SDR son:

1. **Profilaxis con CPAP nasal y surfactante pulmonar:** esta intervención se aplicaría a todos los recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de gestación, después de la reanimación en sala de partos y se iniciaría dentro de los primeros 5 a 15 minutos de vida. El recién nacido es intubado para la aplicación de surfactante y extubado rápidamente para ser puesto en CPAP nasal inmediatamente después de la administración del surfactante. Los recién nacidos que después de la administración del surfactante requieren fracciones inspiradas de oxígeno ( $FiO_2$ ) > 0,6 con signos de dificultad respiratoria o apnea, no son candidatos para extubación y deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones de la GAI para este caso. El surfactante se administra a razón de 100 mg/kg.
2. **Profilaxis con CPAP nasal solo:** esta intervención se aplica a todos los recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de gestación, dentro de los primeros 15 minutos de vida, después de la reanimación en sala de partos. El recién nacido es puesto en CPAP nasal independientemente de su estatus respiratorio y monitoreado continuamente en busca de signos de dificultad respiratoria y requerimientos de oxígeno. El soporte inicial con CPAP nasal es dado a través de prongs nasales a una presión de 5 cm H<sub>2</sub>O, que puede incrementarse hasta un máximo de 7 cm H<sub>2</sub>O.
3. **Manejo usual, no profilaxis:** en este caso el recién nacido prematuro que respira espontáneamente, después del periodo de reanimación en sala de partos, es dejado en observación con el fin de detectar tempranamente cualquier signo de dificultad respiratoria que indique la necesidad de iniciar soporte ventilatorio. De acuerdo con las recomendaciones de esta guía, una vez se presenten estos signos, el recién nacido debe ser puesto en CPAP nasal (lo que se conoce como manejo temprano) y si lo requiere, por empeoramiento del cuadro respiratorio y aumento de requerimientos de oxígeno, más adelante debe recibir surfactante (conocido en la literatura como surfactante de tratamiento, de rescate o selectivo). Esta alternativa corresponde al referente de



comparación sugerido en el paso 18 de la guía metodológica y que refleja la práctica más usual en el SGSSS.

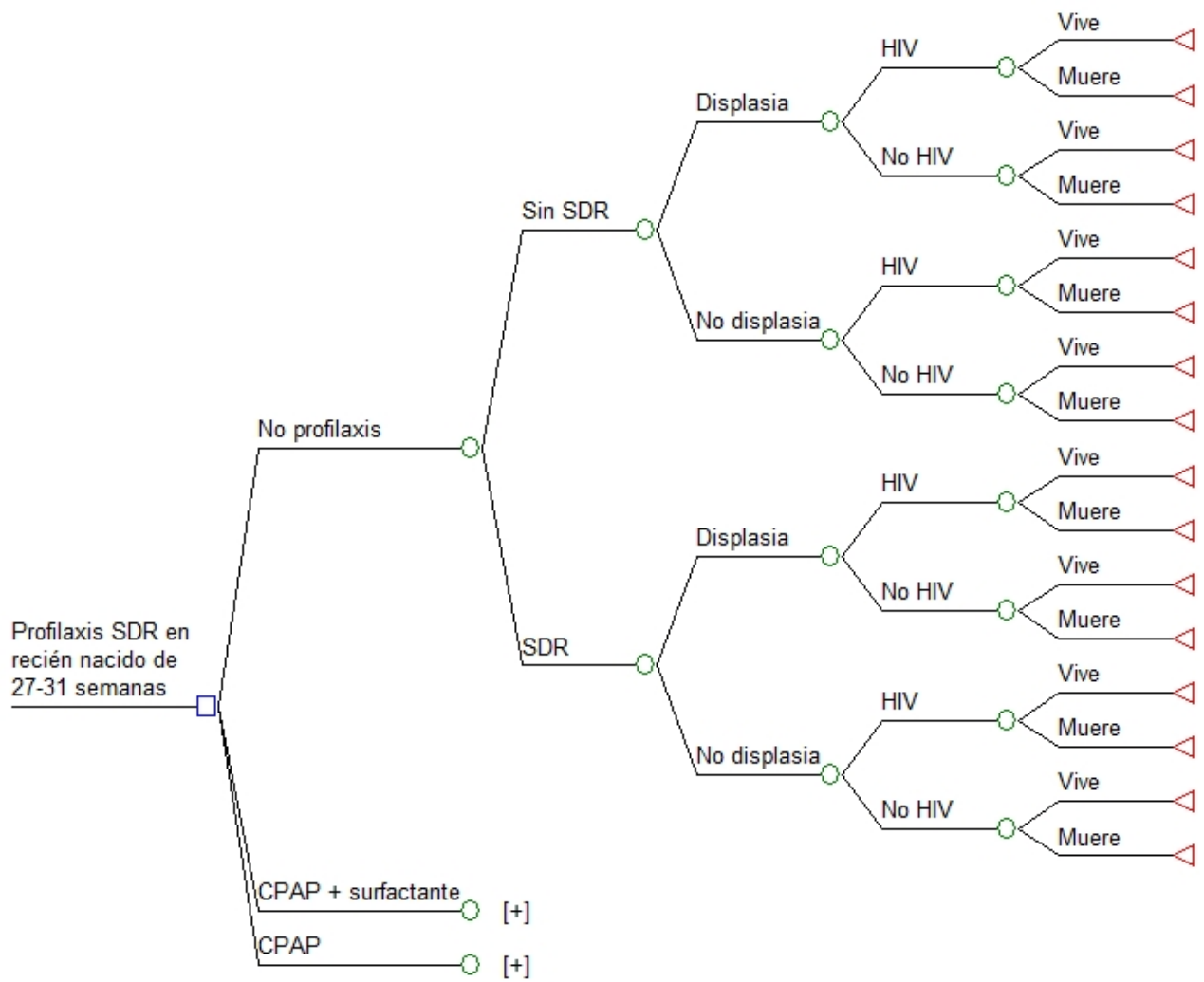
### **Árbol de decisión**

Siguiendo las recomendaciones del paso 22 de la guía metodológica, se planteó un árbol de decisiones con el fin de sintetizar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones y los costos de cada una de las alternativas que se evalúan. En el árbol (ver Figura 1), el cuadrado representa el nodo de decisión inicial: a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos (desenlaces clínicos relevantes) de manera probabilística. Por último, los triángulos indican el final de los eventos, que tienen asociados unos costos y desenlaces específicos.

El modelo simula el comportamiento de una cohorte de recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de gestación, con idéntico riesgo basal, que después de su reanimación respiran espontáneamente, lo que los hace aptos para un soporte ventilatorio basado en CPAP nasal. Los recién nacidos pueden desarrollar o no SDR, y durante el periodo neonatal puede experimentar otros desenlaces como hemorragia intraventricular grado III-IV (HIV), displasia broncopulmonar moderada y severa (DBP) o muerte. Con respecto a estos desenlaces, se define la DBP como la necesidad de oxígeno  $FiO_2 > 21\%$  por al menos 28 días, y de acuerdo con los criterios del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), validados internacionalmente, se define su gravedad según el soporte necesario a las 36 semanas de edad gestacional corregida (Jobe 2001). En el caso de la HIV, su diagnóstico se realiza por ecografía transfontanelar durante la hospitalización en la unidad neonatal de acuerdo con la clasificación de Papile (Papile 1978). En la Figura 1 se presenta una de las ramas del árbol de decisión (no profilaxis), las dos restantes tienen la misma estructura.

Se espera que las estrategias difieran en la probabilidad de ocurrencia de los eventos, lo cual se traduciría en diferencias en el consumo de recursos y en los costos y efectividad esperados de cada una de ellas. Si bien las estrategias se plantean para la profilaxis del SDR, el desenlace que se empleará en el análisis es la mortalidad, pues este es uno de los desenlaces más importantes para tomar una decisión, tal como lo plantea el paso 21 de la guía metodológica.

Figura 1. Árbol de decisiones para la evaluación de estrategias de profilaxis para SDR



## Fuentes de información

### *Información sobre efectividad*

La información sobre efectividad se extrajo de ensayos clínicos identificados en el proceso de elaboración de recomendaciones. Las estrategias de búsqueda, los criterios de selección y la evaluación de la calidad se presentan en el análisis de la evidencia que apoya la recomendación clínica. La información para las dos estrategias de profilaxis se tomó del ensayo clínico de Dunn 2011, mientras para la estrategia de no profilaxis se emplearon los datos del grupo control estudiado en el ensayo de Rojas 2009, el cual compara estrategias para el manejo temprano del recién nacido con primeros signos de dificultad respiratoria en Colombia. Las características generales de ambos ensayos clínicos se presentan en el Apéndice 4.

En la revisión de la literatura también se identificó un estudio que comparaba las mismas estrategias de profilaxis contempladas en esta evaluación (Sandri 2010), sin embargo este ensayo clínico se realizó en prematuros de menor edad gestacional (de 25 a 28 semanas y 6 días, con edad promedio de 27 semanas y un peso de 913-967 gramos), mientras el estudio de Dunn 2011, además de tener grupos con un mayor número de participantes (224 vs 103 en el grupo de CPAP nasal y 219 vs 105 en el grupo de CPAP nasal + surfactante), se realizó en prematuros con mayor edad gestacional (26 a 29 semanas y 7 días, edad promedio de 28 semanas y un peso de 1.053 gramos), y por lo tanto sus resultados se ajustan más a la población del modelo. Debido a esta heterogeneidad, el GDG no consideró apropiado realizar un metanálisis de ambos estudios.

Para estimar la probabilidad de DBP en las estrategias de profilaxis, dado que el estudio de Dunn 2011 no evaluó este desenlace de manera independiente sino como parte del desenlace combinado de “muerte o DBP”, fue necesario descontar de los casos de DBP o muerte el número de fallecimientos (se realizó una consulta al Dr. Michael Dunn, investigador principal del estudio, quien confirmó que todas las muertes se presentaron antes de la semana 36 de edad gestacional, y por lo tanto, según la definición de DBP, ninguno de estos niños tuvo DBP).

La incidencia de SDR con la estrategia de CPAP nasal solo se calculó como el porcentaje de recién nacidos prematuros que requirieron surfactante y que fueron asignados al grupo de CPAP nasal en el estudio de Dunn (2011), mientras la incidencia de SDR con la otra estrategia de profilaxis se estimó a partir del porcentaje de recién nacidos que requirieron una segunda dosis de surfactante después de haber recibido la intervención correspondiente al grupo de CPAP nasal + surfactante en el mismo ensayo. En la rama de no profilaxis, la probabilidad de SDR se estimó a partir de los datos reportados en los grupos de control de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas de Subramaniam

2009 y de Rojas 2012, las cuales evaluaron estrategias de profilaxis para el SDR (ya sea con CPAP nasal o con surfactante) en recién nacidos prematuros en comparación con no profilaxis (el grupo control recibió manejo expectante y tratamiento temprano al presentar signos de aparición del SDR).

Las probabilidades de transición del árbol de decisiones se presentan en la Tabla 2. Debido a que no fue posible obtener probabilidades condicionales para todos los eventos, se asumió independencia en las probabilidades de muerte, HIV y DBP. Para la estimación de los límites del intervalo de confianza para el riesgo se utilizó un nivel de confianza del 95% empleando el método de Wald (Agresti 1998), que ha sido el método más común para la estimación de los límites de una proporción. En los casos en que los límites del intervalo de confianza fueran inferiores a cero o superiores a uno por el método de Wald, los límites fueron calculados por la fórmula propuesta por Wilson 1927 llamado intervalo aproximado por el método del score.

**Tabla 2. Probabilidades de transición para el árbol de decisión**

Estrategia	Variable	Riesgo de evento	Límite inferior	Límite superior	Fuente
No profilaxis	SDR	0,537	0,31	0,60	Subramaniam 2009 y Rojas 2012
	DBP	0,49	0,41	0,58	
	HIV	0,014	0,004	0,05	Rojas 2009
	Muerte neonatal	0,092	0,04	0,14	
CPAP nasal + Surfactante	SDR	0,505	0,44	0,57	Dunn 2011
	DBP	0,218	0,16	0,27	
	HIV	0,037	0,01	0,06	
	Muerte neonatal	0,070	0,04	0,010	
CPAP nasal	SDR	0,45	0,39	0,52	Dunn 2011
	DBP	0,265	0,21	0,32	
	HIV	0,027	0,01	0,05	
	Muerte neonatal	0,041	0,015	(0,067)	

### **Identificación, medición y valoración de costos**

La identificación de los eventos generadores de costos partió de la especificación de las alternativas a comparar y del árbol de decisiones. En este paso se incluyeron los recursos con mayor impacto en los costos y por ende con mayor probabilidad de influir en la decisión, tales como la internación en las unidades neonatales, medicamentos y procedimientos para el manejo del recién nacido prematuro con SDR. Es importante señalar que en el artículo 48 del Manual Tarifario del ISS se establece que las unidades neonatales exigen la permanencia del médico especialista en neonatología o de pediatra y

enfermera que demuestren experiencia en cuidado intensivo neonatal, por lo cual no es necesario costear estos profesionales de manera independiente.

La medición de los recursos consumidos en cada uno de los desenlaces se realizó mediante la definición de un caso típico, cuyos pasos se detallan a continuación:

1. Se construyó un caso típico preliminar a partir de las revisiones de protocolos y GPC evaluadas por el GDG.
2. Los resultados anteriores fueron discutidos con los expertos temáticos de la guía y presentados en diversas reuniones del GDG.
3. Se empleó la herramienta 26 propuesta en el paso 22 de la guía metodológica para definir la frecuencia de uso de servicios por opción de manejo clínico, en aquellos servicios o insumos en los que era necesario, a partir de un consenso informal en el GDG (Apéndice 5).

El dato de estancia hospitalaria, específicamente el exceso de estancia asociado a las complicaciones de DBP y HIV con respecto a recién nacidos sanos, se obtuvo del estudio de Klinger 2006. El dato correspondiente a DBP se calculó como el promedio de exceso de estancia para los recién nacidos entre 750 y 1250 gramos. Para HIV, este estudio no reporta el dato de exceso de estancia asociado a este desenlace con respecto a recién nacidos prematuros sanos sino con respecto a niños con DBP. Sin embargo, considerando que los casos en los que se presenta HIV sin otra morbilidad el exceso de estancia sería similar al exceso de estancia dado por la HIV en los niños con DBP, asumimos que esta es la estancia adicional esperada para niños con HIV.

Una vez identificados los recursos y su frecuencia de uso, para su valoración se usaron las tarifas del Manual Tarifario del ISS y la información disponible en el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). Para la estimación de los costos de los medicamentos se siguió la metodología de costeo descrita en el artículo 1 del Decreto 4474 de 2010, empleando los datos del Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de Salud y Protección Social, tal como lo recomienda el paso 22 de la guía metodológica. Los reportes del SISMED se efectúan trimestralmente, consolidando datos que permiten el análisis y seguimiento del comportamiento de los precios en Colombia, a través de información suministrada por los laboratorios, mayoristas, las EPS, IPS sobre sus operaciones de compra y venta de medicamentos.

El costo unitario de los medicamentos se presenta en la Tabla 3, el cual corresponde al precio ponderado del medicamento en el canal institucional-laboratorio, excepto para el surfactante Curosurf®<sup>®</sup>, para el cual no se reportaban registros en el canal institucional-laboratorio y por lo tanto

se emplearon los precios correspondientes al canal comercial-laboratorio. En el caso del surfactante, se tuvieron en cuenta las dos presentaciones más utilizadas en el mercado colombiano: Survanta® y Curosurf®

**Tabla 3. Precio unitario de los medicamentos**

Medicamento	Unidad	Valor unitario	Fuente
Survanta	Ampolla 4 ml	\$ 656.366	SISMED Enero - Diciembre 2010
	Ampolla 8 ml	\$ 924.970	
Curosurf	Ampolla 1,5 ml	\$ 1.233.826	
	Ampolla 3 ml	\$ 1.975.692	
Oxígeno medicinal	m3	\$ 1.802	

Con el fin de identificar cuál tarifa o manual tarifario representa mejor la realidad de pagos y contrataciones del país, se realizó una consulta sobre las tarifas usadas en las contrataciones de servicios de salud en el último año. Para el régimen contributivo se consultó una muestra de entidades prestadoras de servicios de salud (EPS) a las cuales se les pidió informar la tarifa de contratación usada para una lista de recursos (técnica de consulta a grupos nominales). Para el subsidiado se contó con una base de datos suministrada por Gestarsalud de tarifas usadas por las Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado asociadas durante el período 2009-2010.

Las instituciones que participaron en la consulta cuentan con una importante participación en el mercado según número de afiliados (ver Tabla 4). En general, las instituciones prestadoras de servicios de salud y las EPS usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT, el Decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), en el que se fijan y establecen tarifas en SMLDV, y el Manual Tarifario del ISS -Acuerdo 256 de 2001-, más usado en el sector privado (régimen contributivo). Se pudo concluir a partir del ejercicio propuesto, que el porcentaje de negociación (% que se adiciona a las tarifas definidas en los manuales tarifarios) es determinado por factores como prestigio institucional, poder de negociación (direccionamiento de población), niveles de complejidad en la atención, tipos de contratación (capitación, evento, caso, conjunto integral de atenciones, paquete o grupo relacionado de diagnóstico), ubicación geográfica y estructura de mercado.

**Tabla 4. Instituciones participantes en el análisis de tarifas y número de afiliados, 2011**

Instituciones consultadas		Afiliados	
Régimen contributivo	Afiliados total	Participación mercado (aproximada)	
SURA EPS	1.613.692	6,8%	
SALUD TOTAL EPS	2.200.234	9,2%	
COMPENSAR EPS	849.029	3,6%	
COOMEVA EPS	3.531.308	14,8%	
Régimen subsidiado	Afiliados total	Participación mercado (aproximada)	
ECOOPSOS	635.454	2,6%	
ASMET SALUD	1.429.181	5,8%	
MUTUAL SER	1.022.190	4,1%	
AMBUQ	735.613	3,0%	
OTRAS EMPRESAS SOLIDARIAS	5.550.223	22,5%	

Fuente: Datos a Junio de 2011 según Supersalud

Una vez conocida la distribución de este porcentaje de contratación (para el régimen contributivo y subsidiado), se seleccionaron 30 procedimientos o recursos afines a todas las guías del consorcio de las tres universidades que hacen parte de la Alianza CINETS (Universidad Nacional sede Bogotá, Pontificia Universidad Javeriana y Universidad de Antioquia), con el propósito de equiparar los valores del manual SOAT 2010 (pleno, -5%, -10%, -15% y -30%) en valores del manual ISS 2001, y poder conocer el porcentaje adicional que se usaría como insumo en los análisis económicos de las GAI a cargo del consorcio de universidades. La conversión de los valores de SOAT en ISS 2001+/- un porcentaje definido, permitió establecer la similitud de las tarifas entre el régimen contributivo y el subsidiado (para el año 2010): la variación de los porcentajes en la negociación del SOAT equivalen al ISS 2001+30%, donde su porcentaje mínimo fue 25% y el máximo 48%.

Los costos unitarios de los procedimientos se presentan en la Tabla 5. Para la estancia hospitalaria se usaron las tarifas correspondientes a servicios de alta complejidad. En el costo total de cada uno de los desenlaces solo se incluyó el costo del exceso de recursos asociados a cada desenlace, esto es SDR, DBP y HIV, pues otros costos asociados a la prematuridad son comunes a todas las alternativas y por lo tanto no inciden en la decisión.

Tabla 5. Costo unitario de los procedimientos incluidos en los modelos

Intervención o procedimiento	Tarifa ISS 2001 + 30%
Unidad de cuidados intensivos neonatal	\$ 705.848
Unidad de cuidados intermedios neonatales	\$ 310.453
Unidad de cuidados básicos neonatales servicio de complejidad alta	\$ 133.283
Tomografía axial computada de cráneo simple y con contraste	\$ 158.438
Ultrasonografía diagnostica cerebral transfontanelar con transductor de 7.mhz o mas	\$ 45.721
Interconsulta por medicina especializada	\$ 21.710
Radiografía de tórax (a.p y lateral)	\$ 26.858
Ionograma [Cloro, Sodio, Potasio y Bicarbonato o Calcio]	\$ 28.288
Terapia respiratoria integral	\$ 10.517
Medición de gases en sangre venosa mixta	\$ 48.516
Procesamiento de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos desleucocitados	\$ 166.114
Procesamiento de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos irradiados	\$ 275.217
Aplicación de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos	\$ 24.440
Prueba de compatibilidad, cruzada mayor en tubo	\$ 17.167
Anticuerpos irregulares, detección [rastreo o rai] en tubo	\$ 43.069

Para el costeo de las estrategias de profilaxis se tuvo en cuenta la siguiente duración de la ventilación:

- Para los niños que no experimentan SDR, se costearon 6 horas de uso del equipo de ventilación (esta sería la máxima duración que el niño permanecería con ventilación si no presenta signos de SDR)
- En los niños que experimentan SDR, el costo de la ventilación incluye 2 horas mientras el recién nacido recibe la estrategia de profilaxis y 48 horas para el tratamiento. Se asume que la duración del CPAP nasal profiláctico sería solo de dos horas pues, a partir de las recomendaciones de la guía, en presencia de SDR se debe administrar surfactante de rescate temprano, es decir, antes de las dos horas de vida.

Para estimar el costo anual equivalente de los ventiladores neonatales (a partir del cual se calculó el costo por hora) se empleó la siguiente fórmula (Drummond 2005):

$$E = \frac{K}{\frac{1}{r} - \frac{1}{r(1+r)^n}}$$



Donde

E = costo anual equivalente.

K = desembolso inicial (costo del equipo de ventilación).

r = tasa de descuento (empleamos una tasa del 3%).

n = vida útil (se asumió una vida útil de 10 años para todos los equipos).

El costo para diferentes ventiladores neonatales que permiten la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea nasal fue suministrado por varios distribuidores de ventiladores neonatales en Colombia (ver Apéndice 6). En el caso base se trabajó con el costo promedio de todos los ventiladores, al cual se adicionó el costo del humidificador, insumos y el mantenimiento recomendado por los distribuidores; en el análisis de sensibilidad se calcularon los resultados con el costo del equipo más barato y el más costoso.

#### **Tasa de descuento**

Teniendo en cuenta el horizonte temporal del estudio, no fue necesario aplicar tasa de descuento (paso 23 de la guía metodológica).

#### **Medición de la relación entre costos y efectos de salud**

La medición de la relación entre costos y efectos de salud se realiza siguiendo las recomendaciones del paso 24 de la guía metodológica. Cuando se comparan los costos y resultados de dos tecnologías pueden surgir cuatro escenarios (Johannesson 1993): 1) La nueva alternativa es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que es una estrategia “dominada” y la decisión es no aceptar la nueva tecnología; 2) La nueva alternativa es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”, lo que implica que la decisión óptima es aceptar esta nueva tecnología; 3) La nueva alternativa es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos es posible calcular la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{Relación de costo efectividad incremental} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa *i* comparada con una alternativa *j* y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

Asumiendo que el Ministerio de Salud y Protección Social (decisor) enfrenta un presupuesto establecido de manera exógena y persigue unos objetivos específicos, la relación incremental de costo efectividad de una tecnología se puede comparar con un umbral ( $\lambda$ ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si  $RICE < \lambda$  (Claxton 2010).

En Colombia no se ha definido un umbral de manera explícita y no es objeto de esta evaluación realizar una estimación de la disposición a pagar por resultados en salud. Sin embargo, para interpretar los resultados en el caso que sea necesario calcular la relación incremental, seguiremos las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, las cuales establecen que una intervención puede denominarse como costo-efectiva si la relación incremental de costo efectividad es inferior a 3 veces el valor del producto interno bruto (PIB) per-cápita, que para 2010 corresponde a \$36.143.349 pesos (Banco de la República 2010).

### ***Incertidumbre y análisis de sensibilidad***

Los parámetros incluidos en el modelo, como el costo de los ventiladores, dosis y tipo de surfactante, y el efecto de los tratamientos, están sujetos a incertidumbre, la cual debe tenerse en cuenta para determinar qué tanta confianza puede tener el decisor en las conclusiones del estudio. Como lo describe el paso 25 de la guía metodológica, esta incertidumbre puede analizarse mediante diferentes análisis de sensibilidad, los cuales se describen a continuación.

Además de emplear distintas tarifas para valorar los recursos consumidos (ISS + 30% en el caso base, ISS + 25% e ISS + 48% en el análisis de sensibilidad), las cuales permiten reflejar las diferentes tarifas de contratación en el país, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos (de una y dos vías) para evaluar el impacto de cambios en las probabilidades de transición y costos en los resultados del modelo. En primer lugar, se realizó un análisis de sensibilidad de una vía, en el cual se modificaron todas las variables de manera separada, cuyos resultados se presentan mediante un diagrama de tornado. Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad de dos vías para evaluar el impacto de cambios simultáneos en las variables más relevantes para tomar la decisión.

Con respecto a la estancia, el estudio de Klinger (2006) no especifica si el exceso de estancia corresponde a estancia en UCI neonatal o en unidad de cuidados básicos neonatales. Por lo tanto, se realizó un análisis de sensibilidad en el cual se asumió que todo el exceso de estancia corresponde a estancia en UCI neonatal y otro en el cual todo el exceso corresponde a cuidados básicos. En el caso base, se asumió que la primera semana corresponde a UCI neonatal y el tiempo restante se distribuye entre cuidados especiales y generales.

Adicionalmente, los resultados se presentan de forma separada para las dos marcas de surfactante más empleadas en Colombia: Curosurf® y Survanta®. En el caso base se emplea el costo promedio de una ampolla de surfactante (ampolla de 1,5 ml de Curosurf y ampolla de 4 ml de Survanta); en el análisis de sensibilidad se calcularon los resultados cuando es necesario emplear las ampollas de 3 ml y 8 ml respectivamente.

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, el cual permite evaluar toda la incertidumbre de manera simultánea. Para las probabilidades de transición se empleó la distribución Beta, cuyo rango es  $[0, 1]$  y por lo tanto es adecuada para representar las probabilidades de transición. Para los costos de las estrategias de profilaxis y de los desenlaces se asumió una distribución triangular, la cual es una función de distribución continua que se emplea en situaciones en las cuales no se dispone de mucha información respecto a la distribución de las variables. Para especificarla es necesario definir tres valores: el mínimo esperado, la moda y el valor máximo esperado. En esta evaluación empleamos el costo del caso base como estimación de la moda, mientras para los extremos se tuvieron en cuenta los siguientes supuestos:

Valor mínimo: costos calculados con Tarifas ISS + 25%; exceso de estancia por DBP y HIV en cuidados básicos neonatales; equipo de ventilación menos costoso; solo una ampolla del surfactante más barato tanto para profilaxis como para tratamiento.

Valor máximo: costos calculados con Tarifas ISS + 48%; exceso de estancia por DBP y HIV en UCI neonatal; equipo de ventilación más costoso; dos ampollas del surfactante más costoso tanto para profilaxis como para tratamiento.

El costo en el caso base, así como el mínimo y máximo, se presentan en la Tabla 6. En el análisis probabilístico se realizaron 10.000 simulaciones y los resultados se presentaron mediante curvas de aceptabilidad.

**Tabla 6. Costo de los desenlaces**

<b>Desenlace</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Caso base</b>	<b>Máximo</b>
Costo CPAP nasal, no SDR (profilaxis)	\$106.935	\$132.621	\$241.995
Costo CPAP nasal + surfactante, no SDR (profilaxis)	\$763.301	\$1.077.717	\$2.217.687
Costo CPAP nasal y SDR (profilaxis y costo de tratamiento)	\$820.755	\$1.156.095	\$2.260.918
Costo CPAP nasal + surfactante y SDR (profilaxis y costo de tratamiento)	\$1.477.121	\$2.101.191	\$4.236.610
Costo DBP	\$3.532.559	\$8.917.448	\$18.502.111
Costo HIV	\$2.605.069	\$6.853.347	\$12.210.215
Costo HIV y DBP	\$6.687.365	\$16.342.521	\$31.363.214
Costo SDR (tratamiento en ausencia de profilaxis)	\$818.144	\$1.152.532	\$2.258.953

Los cálculos en el caso base y todos los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos se realizaron en el software TreeAge Pro 2009®.

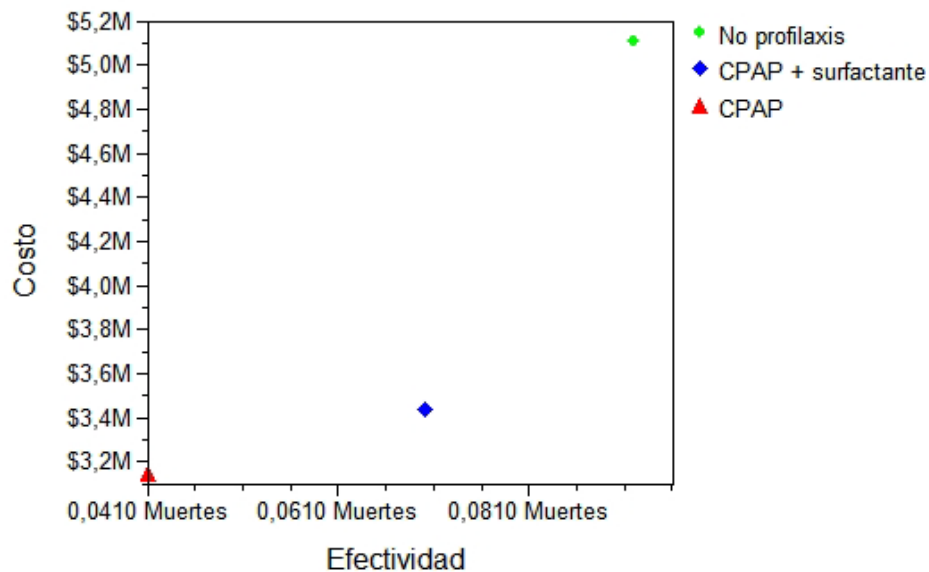
## Resultados

En el caso base, la estrategia de profilaxis con CPAP nasal solo, domina a las estrategias de no Profilaxis y CPAP nasal + surfactante (tabla 7). Por cada 1.000 recién nacidos vivos, la estrategia de CPAP nasal evita 29 muertes con respecto a la estrategia de CPAP nasal + surfactante y 51 con respecto a la no profilaxis, y adicionalmente es menos costosa que las otras dos estrategias: \$ 287.988 pesos menos por paciente con relación a la estrategia de CPAP + surfactante y \$1.960.740 con respecto a la no profilaxis. En la Figura 2 se presenta el plano de costo efectividad con los resultados del caso base.

**Tabla 7. Estrategias de profilaxis para SDR**

Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.433.427	\$ 287.988	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.106.179	\$1.960.740	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada

**Figura 2. Plano de costo-efectividad**



Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía se presentan en los diagramas de tornado de las Figuras 3 y 4, en las cuales la línea punteada señala el punto en el cual la estrategia de CPAP deja de ser dominante con respecto a la estrategia de CPAP + surfactante: a la izquierda, CPAP solo es dominante, a la derecha, es más costosa y más efectiva. Se observa que los resultados son más sensibles a cambios en

el costo de tratamiento del SDR y la DBP, así como a modificaciones en las probabilidades de muerte y DBP con CPAP + surfactante y DBP con la estrategia de CPAP nasal solo. Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía para estas variables se presentan en el Apéndice 7, los cuales indican que la conclusión en el caso base no se modifica cuando cambia la probabilidad de muerte, SDR o HIV con CPAP nasal en el rango del intervalo de confianza del 95% (ver Tabla 2). Si la probabilidad de muerte con CPAP nasal + surfactante es inferior a 4,1%, manteniendo los demás valores constantes, la profilaxis con CPAP nasal deja de ser una estrategia dominante. Lo mismo si la probabilidad de DBP es superior al 29%, manteniendo los demás valores constantes, CPAP nasal no es una alternativa dominante, aunque en este caso el costo por muerte evitada es inferior al umbral de disposición a pagar que se tomó como referencia en esta evaluación.

Modificaciones en el costo de los desenlaces (Apéndice 7) tampoco modifica las conclusiones. Solo si el costo de la DBP es superior a \$16.265.737 (que ocurre cuando la mayor parte de los días de exceso de estancia asociada a DBP es en UCI neonatal), la profilaxis con CPAP nasal no es dominante, aunque el costo por muerte evitada continúa en valores bastante favorables. En general, la estrategia de no profilaxis siempre se encuentra dominada por las dos estrategia de profilaxis.

Figura 3. Diagrama de tornado (costos)

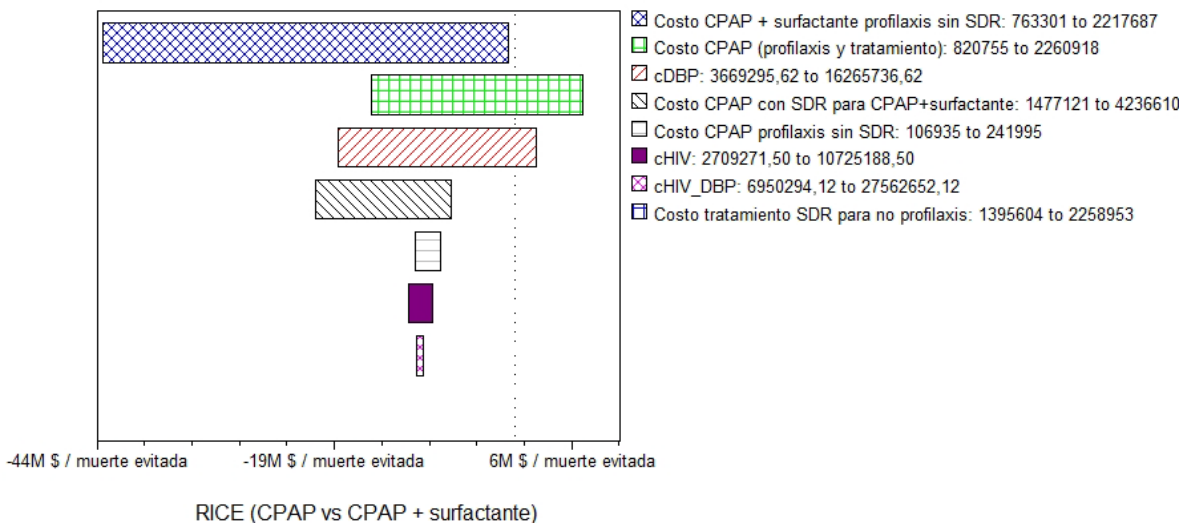
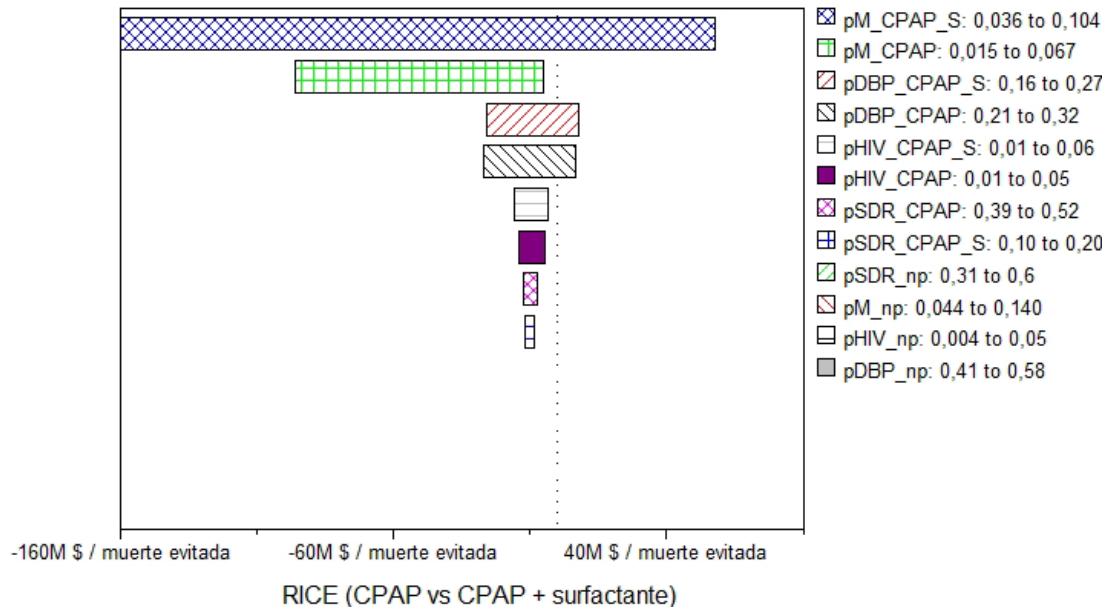


Figura 4. Diagrama de tornado (probabilidades)



En los distintos análisis de sensibilidad de dos vías se encuentran resultados consistentes (Apéndice 7). Por ejemplo, la adición de surfactante puede ser costo efectiva si la probabilidad de muerte con CPAP nasal es superior a 4,6% y la probabilidad de muerte con CPAP nasal + surfactante es inferior a 5,6% de manera simultánea, manteniendo los demás valores constantes. En otro escenario, si la probabilidad de muerte con CPAP nasal se acerca al límite superior (6,7%) y el tratamiento del SDR en la estrategia de CPAP nasal (en caso de falla de la profilaxis) se realiza con el surfactante más costoso, la profilaxis inicial con CPAP nasal y surfactante puede ser costo efectiva.

El análisis empleando las Tarifas ISS con el ajuste mínimo y máximo descrito en la metodología, conduce a la misma decisión (ver Tabla 8). En la tabla se presentan los resultados correspondientes tanto para el ajuste del 25% como del 48% discriminando por el tipo de surfactante. Se observa que en todos los casos la estrategia de CPAP nasal continua dominando a las estrategias de No profilaxis y de CPAP nasal + surfactante. La explicación radica en que las diferencias en efectividad de las estrategias juegan un papel muy importante en el análisis, al punto de que las diferencias en costos incluso en los escenarios más y menos conservadores, no logran modificar la decisión.

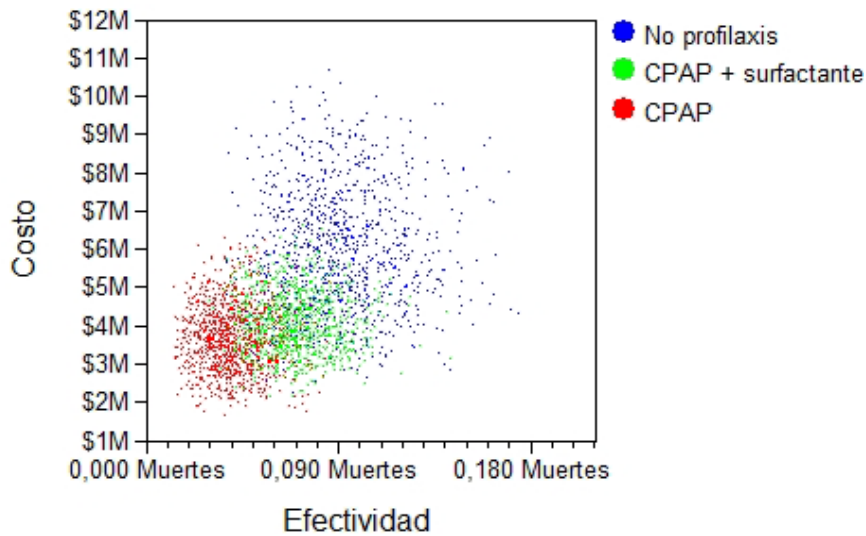
**Tabla 8. Estrategias de profilaxis para SDR: análisis de sensibilidad para las Tarifas ISS**

<b>Estrategia</b>	<b>Costo anual por paciente</b>	<b>Costo incremental</b>	<b>Efectividad</b>	<b>Efectividad incremental</b>	<b>Razón de C/E incremental</b>
<i>Survanta - Caso base</i>					
CPAP	\$3.015.510		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.101.388	\$ 85.878	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$4.951.131	\$1.935.620	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Survanta - Tarifas ISS + 25%</i>					
CPAP	\$2.918.510		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.017.645	\$ 99.135	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$4.780.704	\$1.862.193	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Survanta - Tarifas ISS + 48%</i>					
CPAP	\$3.364.711		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.402.861	\$ 38.150	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.564.669	\$2.199.958	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Curosurf - Caso base</i>					
CPAP	\$3.275.367		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.765.467	\$ 490.100	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.261.227	\$1.985.859	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Curosurf - Tarifas ISS + 25%</i>					
CPAP	\$3.178.367		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.681.724	\$ 503.357	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.090.800	\$1.912.432	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Curosurf - Tarifas ISS + 48%</i>					
CPAP	\$3.624.568		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$4.066.940	\$ 442.372	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.874.765	\$2.250.197	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada

Los resultados del análisis probabilístico se presentan en la Figura 5. Se observa que por lo general la estrategia de no profilaxis tiende a estar asociada a mayores costos y menor efectividad (es decir, mayor número de muertes), mientras la estrategia de CPAP nasal solo tiende a ser menos costosa y más efectiva que las otras dos estrategias.

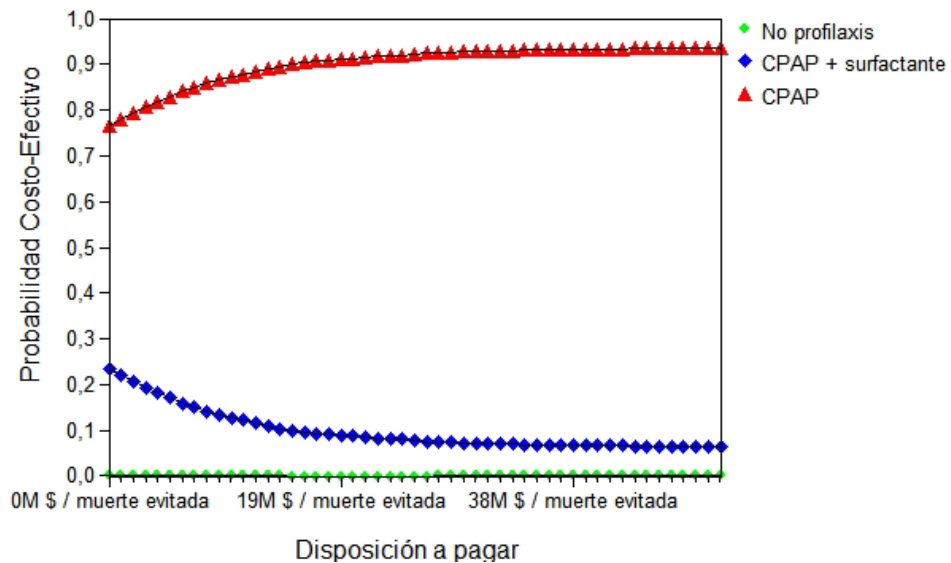


Figura 5. Resultados de las simulaciones del análisis probabilístico



La curva de aceptabilidad en la Figura 6 muestra la probabilidad de que cada estrategia sea costo efectiva para distintos valores de la disposición a pagar. De manera consistente con los análisis de sensibilidad determinísticos, la estrategia de no profilaxis nunca es costo efectiva. Estos resultados sugieren que la decisión óptima siempre es profilaxis con CPAP nasal, independiente de la disposición a pagar por muerte evitada: para una disposición a pagar por muerte evitada superior a 20 millones de pesos, la probabilidad de que la profilaxis con CPAP nasal sea costo efectiva es del 90%.

Figura 6. Curva de aceptabilidad



Estos resultados también sugieren que sería importante reducir la incertidumbre, pues incluso con una disposición a pagar de 50 millones o más por muerte evitada, la probabilidad de que la profilaxis con CPAP nasal sea costo efectiva no alcanza a ser igual a 1. Específicamente, si se adopta la alternativa de CPAP nasal como estrategia de profilaxis, existe una probabilidad cercana al 10% de tomar una decisión equivocada.

## Discusión

Los resultados de este análisis económico sugieren que la profilaxis con CPAP nasal solo es una estrategia altamente costo efectiva en comparación con CPAP nasal + surfactante y la no profilaxis. En los diferentes análisis de sensibilidad se evidencia como la estrategia de no profilaxis siempre resulta ser una estrategia dominada y por lo tanto es más costo efectivo emplear alguna estrategia de profilaxis en esta población.

El CPAP nasal, además de tener menos costos de administración que el CPAP nasal + surfactante, también se asoció a menor frecuencia de desenlaces indeseables, como mortalidad. Una de las razones que pueden explicar este hallazgo es que en muchos casos los recién nacidos que son intubados para la administración del surfactante profiláctico y ventilados por un corto tiempo antes de ponerlos nuevamente en CPAP nasal, con frecuencia requieren re-intubación o no pueden ser extubados y terminan requiriendo ventilación mecánica. Según Guardia 2011, las tasas de mortalidad en recién nacidos que reciben surfactante y son extubados inicialmente, pero que posteriormente requieren re-intubación, son significativamente diferentes en comparación con quienes no tuvieron necesidad de ser reintubados (18% vs 0,5% respectivamente; OR = 42 IC 95% 15,1-114).

Este aumento del riesgo de mortalidad se ve entonces asociado a la estrategia de CPAP + surfactante evaluada en este análisis económico. Por otro lado, este hallazgo de mayor efectividad asociada al CPAP nasal solo, concuerda con los resultados de la más reciente actualización de la revisión sistemática de Cochrane sobre surfactante profiláctico vs selectivo (Rojas 2012), en la que se muestra que para el subgrupo de recién nacidos que reciben esteroides y son estabilizados con CPAP nasal después del nacimiento, estos pueden tener mejores resultados si son tratados con surfactante selectivo o de rescate. Un posible razón es que con el CPAP nasal se logra un mayor reclutamiento alveolar, se evita el colapso alveolar del pulmón inmaduro y falta de surfactante y se disminuye así el espacio muerto, lo que favorece el intercambio gaseoso (Ramanathan 2008), con lo cual los recién nacidos con menor deficiencia de surfactante pueden llegar a superar el periodo crítico de adaptación respiratoria tras el nacimiento, sin requerir adición de surfactante, el cual podría reservarse para los recién nacidos que realmente tiene una carencia importante de surfactante pulmonar.

Estos dos aspectos identificados en la literatura pueden tomarse como la evidencia que soporta el hallazgo de dominancia en efectividad y costos asociado a la profilaxis con CPAP solo encontrada en este estudio económico.

Cabe anotar que la evidencia del efecto de las intervenciones sobre la mortalidad es aún inconclusa y existe incertidumbre en las estimaciones. Si bien no se realizó un análisis formal del valor esperado de la información perfecta, la probabilidad de muerte es una variable clave para determinar cuál estrategia adoptar, y por lo tanto es un parámetro para el cual sería importante contar con información adicional. No obstante, los resultados del análisis económico mostraron ser robustos a los cambios de probabilidad de este desenlace, lo cual se ve reflejado en los diferentes análisis de sensibilidad, los cuales sugieren que la probabilidad que la profilaxis con CPAP nasal sea costo efectiva es del 90%, si se considera una disposición a pagar por muerte evitada mayor de 20 millones de pesos.

Las limitaciones del estudio radican principalmente en los supuestos asumidos en la modelación económica, en particular el supuesto de independencia en las probabilidades DBP, HIV y muerte. De igual forma, si bien la información de efectividad de la estrategia de no profilaxis corresponde a un estudio realizado en Colombia, la información para las estrategias profilácticas provienen de un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y Canadá, lo que podría tener una variación al extrapolar estos resultados al contexto colombiano, donde la práctica y la experticia en el manejo del recién nacido que recibe CPAP nasal puede ser diferente. Sin embargo, los análisis de sensibilidad de una vía para las probabilidades de la rama de CPAP solo y el análisis de sensibilidad probabilístico, el cual tiene en cuenta la variación conjunta en todos los parámetros del modelo, muestra que la decisión es robusta ante cambios en la efectividad de la estrategia de profilaxis con CPAP solo.

Por otra parte, en los estudios de los cuales se tomó la información no se tienen en cuenta los riesgos competitivos que se presentarían principalmente para el desenlace DBP, ya que aquellos niños que mueren antes de la semana número 36 de edad gestacional corregida, la muerte sería un evento competitivo. Si bien la mortalidad es el principal desenlace, la morbilidad a mediano y largo plazo atribuida a la DBP en los sobrevivientes tiene un impacto importante en la calidad de vida, y los costos para las familias y para el sistema de seguridad social. Estos elementos podrían ser objeto de investigaciones posteriores.

Finalmente, con respecto a los costos de implementación, es importante considerar el costo que puede llegar a implicar para una UCI neonatal tener una buena proporción de recién nacidos manejados con CPAP nasal. Con esta estrategia, el recién nacido debe estar despierto o con muy poca sedación para que pueda mantener su respiración espontánea, lo que hace que requiera un monitoreo más estrecho,

además de la constante supervisión sobre la adecuada ubicación y ajuste del CPAP nasal. Lo anterior implica un mayor tiempo de enfermería para garantizar la seguridad del paciente en CPAP nasal comparado con el que se requeriría si el paciente está sedado y ventilado con ventilación mecánica. Este costo adicional de enfermería no se ve reflejado en los costos de atención incluidos en este análisis dado que los costos de personal de atención están englobados en las tarifas de UCI neonatal o de cuidado intermedio. Si bien es un aspecto que no influye desde la perspectiva de éste análisis, sí es un aspecto importante a tener en cuenta por parte de las instituciones prestadoras de salud que adopten esta estrategia, ya que siguiendo los protocolos internacionales, probablemente sea necesario modificar la actual relación enfermera-paciente en las UCI neonatales en Colombia (promedio de 3 a 1 en 8 UCI neonatales del país según Rojas 2006), hacia una razón máxima de 2 pacientes por 1 enfermera.

## Conclusiones

En recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de edad gestacional, la estrategia de CPAP nasal es una alternativa costo efectiva en comparación con la estrategia profiláctica de CPAP nasal + surfactante, y en comparación con la no profilaxis, por lo tanto se recomienda como primera opción para la profilaxis del SDR en este grupo poblacional. La estrategia de CPAP nasal + surfactante puede ser considerada cuando la estrategia de CPAP nasal esté asociada a una alta probabilidad de muerte.

## Apéndices

### Apéndice 1. Priorización de preguntas para evaluación económica

HERRAMIENTA 20. Matriz para el GDG: Priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas				
Preguntas de la GPC	Calificación matriz de priorización			Observaciones
	A	M	B	
¿Cuál es la sensibilidad y la especificidad de las radiografía de tórax, gases arteriales y la escala de disnea de silverman para el diagnóstico de SDR comparada con el diagnóstico clínico en recién nacidos pre término?				No aplica para evaluación económica
Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR comparado con su no uso en recién nacidos prematuro menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?	X			El surfactante es costoso y efectivo. Hay variabilidad en la práctica clínica
¿En RNPT la profilaxis con CPAP nasal + surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP nasal solo?	X			El surfactante es costoso y efectivo. Hay variabilidad en la práctica clínica. Es una estrategia dirigida a todos los RNPT de muy bajo peso con alto riesgo de SDR que puede implicar altos costos para el SGSSS
¿En RNPT con SDR, el uso de surfactante pulmonar disminuye la severidad del SDR comparado con el uso de CPAP nasal?		X		Hay relativo consenso sobre la utilidad del surfactante en este caso
¿En RNPT con SDR, la aplicación de surfactante de rescate temprano disminuye la severidad del SDR comparado con la aplicación del surfactante de rescate tardío?			X	La diferencia en costos está asociada en mayor medida al uso, no tanto al momento de aplicación del surfactante
En los RNPT con SDR, cuales son las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante?				No aplica para evaluación económica

Cuál es la efectividad de la aplicación de surfactante a dosis de 100 mg/kg comparado con una dosis de 200 mg/kg en recién nacidos prematuro con SDR con indicación de uso de surfactante?	X			Tiene implicaciones sobre los costos
En el RNPT con SDR que requiere segunda dosis de surfactante, es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?		X		La diferencia en costos está asociada en mayor medida al uso, no tanto al momento de aplicación del surfactante
Cuál es la efectividad y seguridad del uso de surfactante natural comparado con la efectividad y seguridad del uso de surfactante sintético en el SDR del recién nacido prematuro?		X		No es muy clara la evidencia en efectividad
Cuál es la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Poractan comparado con la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Beractan en el SDR del recién nacido prematuro?	X			Hay diferencias esperadas en los costos y la efectividad
Cuál es el efecto de la estrategia INSURE (extubacion precoz a CPAP nasal) comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos prematuro con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?		X		No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos prematuro con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?	X			Hay diferencias esperadas en los costos y la efectividad
En RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional cuales con la indicaciones de extubacion?				No aplica para evaluación económica
¿En RNPT menores de 1000 gr y/o 28 semanas de edad gestacional o el mayor de 28 semanas y más de 1000 gr pero más de 7 días de ventilación, que requirió ventilación mecánica, es más efectiva la extubacion a CPAP nasal comparado con extubacion a VMNI o cánula nasal?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En RN pretérmino mayor de 1000 gr y/o 28 semanas de edad gestacional con SDR que requirió ventilación convencional ¿es más efectiva la extubación a CPAP nasal, comparado con cánula nasal o cámara cefálica? En cuales recién nacidos prematuros que requirieron ventilación están indicados los esteroides?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En RN pretérmino con SDR que requirió soporte ventilatorio invasivo, ¿es seguro y más eficaz la utilización de corticoides posnatales, comparado con su no uso, en la disminución de la mortalidad, incidencia de DBP y duración de la ventilación mecánica?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
¿Cuál es el efecto en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, la incidencia de fugas, la incidencia de DBP y en la duración de la hospitalización de la ventilación sincronizada comparada con la ventilación convencional no sincronizada en recién nacidos prematuro con SDR que requirieron soporte respiratorio mecánico posnatales para facilitar la extubación?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos

En los RNPT, ¿cuáles son los objetivos gasométricos durante la ventilación mecánica?				No aplica para evaluación económica
En los recién nacidos prematuro con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeina-Aminofilina) como tratamiento coadyudante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?	X			Hay diferencias esperadas en los costos y la efectividad
En presencia de líquido teñido de meconio, ¿la aspiración rutinaria de la cavidad oral antes de la salida de los hombros disminuye la incidencia de síndrome de aspiración de líquido meconiado comparado con la no aspiración?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En los recién nacidos con líquido amniótico meconiado y no vigorosos, la intubación endotraqueal y aspiración de meconio, disminuye la incidencia de SALAM, comparado solo con aspiración de la cavidad oral?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En el RN con SALAM, ¿cuáles son las indicaciones para iniciar un soporte ventilatorio?				No aplica para evaluación económica
Cuál es la efectividad y seguridad del CPAP nasal comparado con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SALAM que requieren soporte ventilatorio?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuál es la efectividad y seguridad de la ventilación de alta frecuencia comparada con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SDR por SALAM que requieren soporte ventilatorio?		X		No se esperan grandes diferencias en los costos
¿Cuáles son las indicaciones de aplicación de surfactante en SALAM?				No aplica para evaluación económica
Cuál es el efecto de la aplicación de una sola dosis de surfactante comparado con la administración de una segunda dosis de este, en el recién nacido con SDR por SALAM?		X		Hay diferencias esperadas en los costos
En el RNPT con SALAM que requiere segunda dosis de surfactante, es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?			X	La diferencia en costos está asociada en mayor medida al uso, no tanto al momento de aplicación del surfactante
Cuál es la efectividad y seguridad de la aplicación de surfactante en bolo comparadas con el lavado en los recién nacidos con SALAM?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuáles son las indicaciones de uso de antibióticos en recién nacidos con SDR por SALAM?				No aplica para evaluación económica
En un RN con neumonía neonatal que presenta falla respiratoria, ¿aplicar surfactante comparado con su no aplicación disminuye la gravedad de su enfermedad y sus complicaciones?	X			Hay diferencias esperadas en los costos
Cuáles son las indicaciones de soporte ventilatorio en recién nacidos con SDR por neumonía neonatal?				No aplica para evaluación económica
Cuál es el efecto de la práctica de cesárea electiva antes de la semana 38 de gestación comparado con la cesárea electiva después de la semana 38 de edad gestacional en la incidencia de TTRN en recién nacidos con SDR?		x		Hay diferencias esperadas en los costos

Cuál es el efecto en la incidencia de TTRN de la aplicación de corticoides (betametasona, dexametasona, hidrocortisona) comparado con su no aplicación previo a cesárea electiva en mujeres con < de 38 semanas de gestación?			x	No se esperan grandes diferencias en los costos
En el paciente a término o cercano al término con TTRN, ¿en qué situaciones se debe considerar la ventilación mecánica?				No aplica para evaluación económica
¿Cuál es la sensibilidad, la especificidad y el LR del de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con HPPRN?				No aplica para evaluación económica
Cuáles son las indicaciones del uso de Oni inhalado en el recién nacido con HPPRN?				No aplica para evaluación económica
Cuál es la dosis efectiva y segura del ONi inhalado en el recién nacido con HPPRN?		X		Aunque es un medicamento No POS, la diferencia en costos está en usar vs. no usar, no tanto en la dosis
En los RN con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado es más efectivo el uso de ventilación de alta frecuencia comparado con la ventilación convencional?	X			Los equipos de alta frecuencia no están disponibles en todas las unidades
En los recién nacidos con HTPPN es más efectivo la aplicación de relajantes musculares comparado con su no aplicación?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En los recién nacidos con HTPPN es más efectivo la estrategia de ventilación agresiva con hiperventilación comparado con su no uso?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuáles son las indicaciones de sildenafil en el recién nacido con HPPRN?				No aplica para evaluación económica
¿Cuál es la dosis efectiva y segura del sildenafil en el recién nacido con HPPRN?			X	La diferencia en costos está en usar vs. no usar, no tanto en la dosis
¿Cuáles son las indicaciones de ECMO en el recién nacido con SALAM?				No aplica para evaluación económica



**A: Alta prioridad:** Efectividad y eficacia con significancia clínica y alta calidad de evidencia.

**M: Moderada prioridad:** Evidencia y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia alta o moderada.

**B: Baja prioridad:** Ausencia de efectividad y eficacia con alta calidad de evidencia.

<b>HERRAMIENTA 23. Matriz de decisión de realización de evaluación económica</b>		
<b>Recomendación</b>	<b>¿Requiere EE?</b>	<b>Comentarios y explicación</b>
¿En RNPT la profilaxis con CPAP nasal + surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP nasal solo?	3	Hay información disponible, no se han realizado estudios en Colombia, se espera un impacto importante sobre los costos y el estado de salud.  No era posible responder todas las preguntas calificadas con prioridad alta. El GDG decidió evaluar las preguntas de profilaxis, pues estas implican tecnologías de alto costo, que están dirigidas a una gran población, y con importantes implicaciones sobre el estado de salud de los RNPT y los costos del SGSSS. El GDG considera importante realizar estudios económicos posteriores para estas preguntas.
¿Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR comparado con su no uso en recién nacidos prematuro menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?	2	
¿Cuál es la efectividad de la aplicación de surfactante a dosis de 100 mg/kg comparado con una dosis de 200 mg/kg en recién nacidos prematuro con SDR con indicación de uso de surfactante?	2	
¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Poractan comparado con la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Beractan en el SDR del recién nacido prematuro?	2	
¿Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBPen recién nacidos prematuro con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?	2	
En los recién nacidos prematuro con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeina-Aminofilina) como tratamiento coadyudante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?	2	
En un RN con neumonía neonatal que presenta falla respiratoria, ¿aplicar surfactante comparado con su no aplicación disminuye la gravedad de su enfermedad y sus complicaciones?	2	
En los RN con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado, ¿es más efectivo el uso de ventilación de alta frecuencia comparado con la ventilación convencional?	2	

1. No: Ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa

2. No es posible: No hay información o esta es de baja calidad

3. Sí es posible

## Apéndice 2. Protocolos de búsqueda

### The Centre for Reviews and Dissemination – University of York (13/09/2011)

- #1 MeSH DESCRIPTOR Infant, Very Low Birth Weight EXPLODE ALL TREES
- #2 MeSH DESCRIPTOR Infant, Premature EXPLODE ALL TREES
- #3 MeSH DESCRIPTOR Infant, Newborn EXPLODE ALL TREES
- #4 neonatal
- #5 newborn\*
- #6 preterm
- #7 premature
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 MeSH DESCRIPTOR Positive-Pressure Respiration EXPLODE ALL TREES
- #10 MeSH DESCRIPTOR Continuous Positive Airway Pressure EXPLODE ALL TREES
- #11 MeSH DESCRIPTOR Respiration, Artificial EXPLODE ALL TREES
- #12 ventilation
- #13 CPAP nasal
- #14 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15 #8 AND #14 IN NHSEED, HTA

### MEDLINE (via Ovid 13/09/2011)

1. economics/
2. exp "costs and cost analysis"/
3. economics, dental/
4. exp "economics, hospital"/
5. economics, medical/
6. economics, nursing/
7. economics, pharmaceutical/
8. (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$).ti,ab.
9. (expenditure\$ not energy).ti,ab.
10. (valueadj1 money).ti,ab.
11. budget\$.ti,ab.
12. or/1-11
13. ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.

14. (metabolicadj cost).ti,ab.
15. ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.
16. or/13-15
17. 12 not 16
18. letter.pt.
19. editorial.pt.
20. historical article.pt.
21. or/18-20
22. 17 not 21
23. Animals/
24. Humans/
25. 23 not (23 and 24)
26. 22 not 25
27. exp "Infant, Very Low Birth Weight"/
28. exp "Infant, Premature"/
29. exp "Infant, Newborn"/
30. neonatal\$.ti,ab.
31. newborn\$.ti,ab.
32. preterm\$.ti,ab.
33. premature\$.ti,ab.
34. or/27-33
35. exp "Positive-Pressure Respiration"/
36. exp "Respiration, Artificial"/
37. ventilation\$.ti,ab.
38. CPAP.ti,ab.
39. or/35-38
40. 26 and 34 and 39
41. limit 40 to yr="2010 -Current"

Istor (13/09/2011)

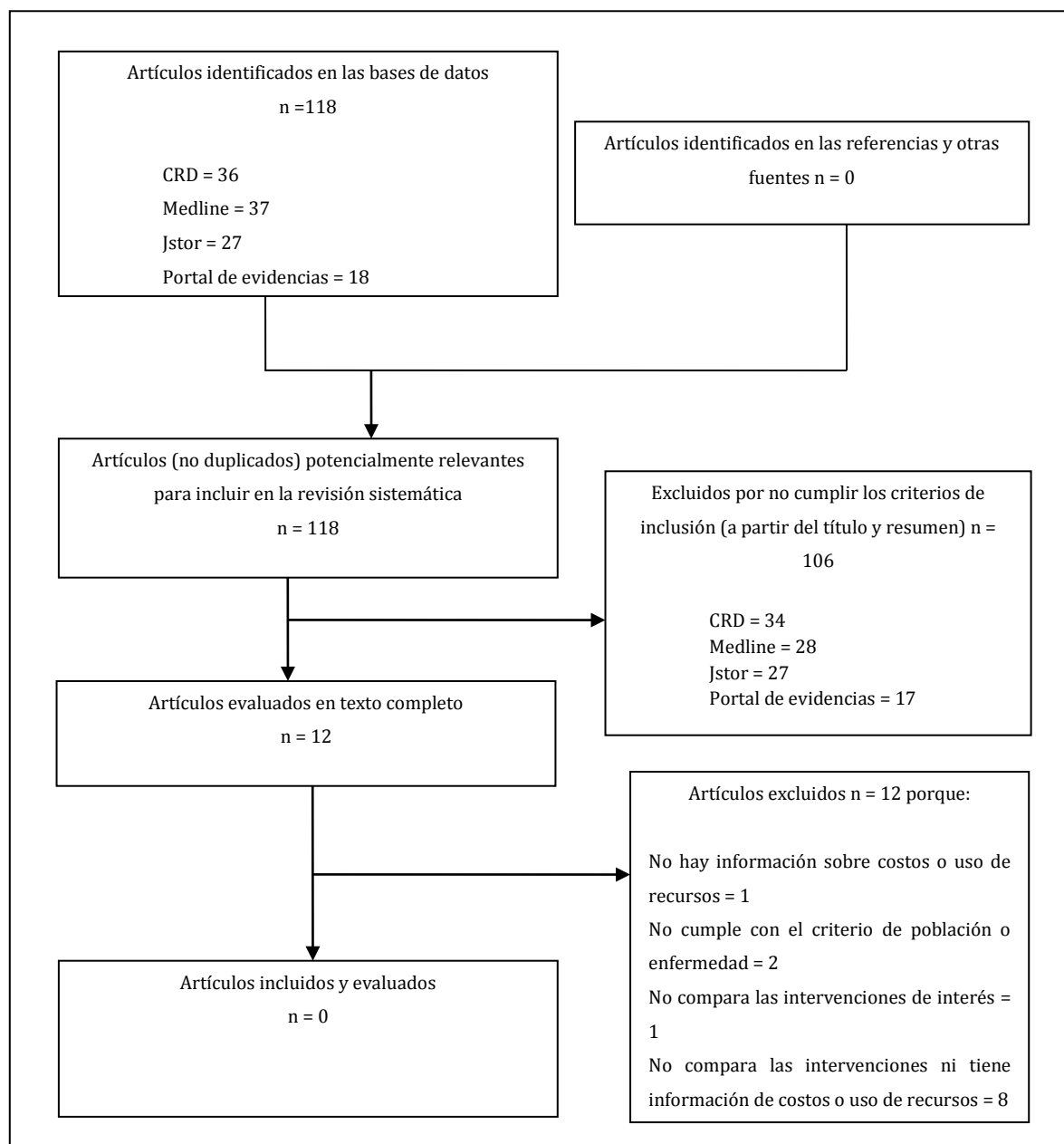
(infant OR neonatal OR newborn\* OR preterm OR premature) AND ("Positive-Pressure Respiration" OR "Continuous Positive Airway Pressure" OR respiration OR ventilation OR CPAP) AND (respiratory OR meconium OR "transient tachypnea" OR "pulmonary hypertension" OR "neonatal pneumonia")

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud – Organización Panamericana de la Salud  
(13/09/2011)

(infant\* OR neonatal\* OR newborn\* OR preterm\* OR prematur\*) AND ("Positive-Pressure Respiration" OR "Continuous Positive Airway Pressure" OR respira\* OR ventila\* OR CPAP)

### Apéndice 3. Artículos identificados en la búsqueda y razones de exclusión

#### A. Flujoograma del proceso de selección de estudios económicos para estrategias de profilaxis para SDR en el recién nacido prematuro



## B. Resultados de la búsqueda

	Incluidas	Excluidas
<b>CRD</b>	Cost-effectiveness of exogenous surfactant therapy in pediatric patients with acute hypoxemic respiratory failure	Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU [Preview]
n = 36	United Kingdom Oscillation Study: Long-term outcomes at follow up of two modes of neonatal ventilation	Clinical and economic effects of iNO in premature newborns with respiratory failure at 1 year [Preview]
		Cost-effectiveness of a 3-dose pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada [Preview]
		Economic evaluation of inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation [Preview]
		[The scientific knowledge base for treatment of patients with cleft lip, alveolus and palate] [Preview]
		Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide vs ventilatory support without inhaled nitric oxide for infants with severe respiratory failure born at or near term: the INNOVO multicentre randomised controlled trial [Preview]
		Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial[Preview]
		Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children [Preview]
		Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: the INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial (ISRCTN 17821339)[Preview]
		The cost effectiveness of occupational health interventions: prevention of silicosis [Preview]
		Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK Collaborative ECMO Trial [Preview]
		Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn [Preview]
		Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: II. Efficiency [Preview]
		A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada [Preview]
		Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada [Preview]
		Consequences of nonindicated preterm delivery in singleton gestations[Preview]
		Cost-effectiveness analysis of pre-discharge monitoring for apnea of prematurity [Preview]
		Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States [Preview]
		A prospective controlled trial of albuterol aerosol delivered via metered dose inhaler-spacer device (MDI) versus jet

nebulizer in ventilated preterm neonates[Preview]  
 Effect of reusing suction catheters on the occurrence of pneumonia in children[Preview]  
 In-home nursing care for women with high-risk pregnancies: outcomes and cost [Preview]  
 A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas for near-term newborns with respiratory failure: results from a Canadian randomized clinical trial [Preview]  
 Comprehensive follow-up care and life-threatening illnesses among high-risk infants: a randomized controlled trial [Preview]  
 Cost-effectiveness of midwifery services vs. medical services in Quebec[Preview]  
 Criteria for weaning from mechanical ventilation [Preview]  
 Economic evaluation and randomised controlled trial of extracorporeal membrane oxygenation: UK collaborative trial [Preview]  
 A cost-effectiveness analysis of neonatal nurse practitioners [Preview]  
 Impact of new treatments for neonatal pulmonary hypertension on extracorporeal membrane oxygenation use and outcome [Preview]  
 Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn [Preview]  
 Inhaled nitric oxide therapy [Preview]  
 A cost-effectiveness analysis of neonatal ECMO using existing evidence[Preview]  
 Invasive monitoring in infants with respiratory syncytial virus infection [Preview]  
 Cost-effectiveness of induction of labour versus serial antenatal monitoring in the Canadian Multicentre Postterm Pregnancy Trial [Preview]  
 Costs and benefits of neonatal intensive care [Preview]  
 Invasive monitoring in infants with respiratory syncytial virus infection

2

34

---

**Jstor**

n = 27

The Declining Contribution of Socioeconomic Disparities to the Racial Gap in Infant Mortality Rates, 1920-1970  
 Managed Care, Technology Adoption, and Health Care: The Adoption of Neonatal Intensive Care  
 The Impact of Air Pollution on Infant Mortality: Evidence from Geographic Variation in Pollution Shocks Induced by a Recession  
 The Costs of Low Birth Weight  
 Concepts of Childhood and Attitudes towards Children in Medieval Islam: A Preliminary Study with Special Reference to Reaction to Infant and Child Mortality  
 Smokers' Burden on Society: Myth and Reality in Canada

A Comparison of the EuroQol and the Health Utilities Index in Patients Treated for Congenital Anomalies  
 Health Services for Preschool Children  
 The Race Traits and Tendencies of the American Negro  
 Geography, Demography, and Economic Growth in Africa  
 The Legal and Insurance Dynamics of Mass Tort Litigation  
 Aerosol and Roadside Lead as Environmental Hazard  
 The Florida Tropics  
 Valuing Reduced Morbidity: A Household Production Approach  
 On Choice in Labor Markets  
 Why "More Work for Mother?" Knowledge and Household Behavior, 1870-1945  
 'The Seat of Death and Terror': Urbanization, Stunting, and Smallpox  
 The Costs of Bad Housing  
 Physical and Medical Aspects of Labor and Industry  
 The Effects of Insecurity on Family Life  
 The Links between Poverty and the Environment in Urban Areas of Africa, Asia, and Latin America  
 Sanitation in Rural Communities  
 Patterns of Health and Disease among the Navahos  
 The Geography of the Air  
 Medical Ethics and the Law  
 Recent Publications  
 Front Matter  
 0  
 27

---

<b>Portal de Evidencias</b>  n = 18	Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños  Costo efectividad de la vacunación contra influenza en menores de 2 años y mayores de 65 años en Colombia  Impacto de un botadero a cielo abierto en el desarrollo de síntomas respiratorios y en costos familiares de atención en salud de niños entre 1 y 5 años en Cali, Colombia Costo efectividad del gas natural domiciliario como tecnología sanitaria en localidades rurales del Caribe Colombiano El ingreso en el hogar y su costo directo en Cuba Características y costos directos de infecciones respiratorias agudas en niños de guarderías infantiles Evaluación del impacto socioeconómico de las internaciones por infección respiratoria en un hospital público terciario Cambio en la modalidad de cuidados, en pacientes con cateterismo intervencionista Inalador dosimetrado com espaçador artesanal versus nebulizador no tratamento da crise de sibilância na criança
---	---



	1	<p>Evaluación de la participación materna en el cuidado de lactantes hospitalizados</p> <p>Paquete básico de prestaciones basados en evidencia para el nivel primario de atención: una propuesta</p> <p>Resultados alejados de la atención hospitalaria infantil</p> <p>Características de la atención brindada en un establecimiento de atención primaria</p> <p>Costos del tratamiento por enfermedades en niños privados de la lactancia materna exclusiva</p> <p>Enfermedades respiratorias crónicas y recurrentes de la infancia y la niñez en un hospital general</p> <p>Oxigenoterapia domiciliaria</p> <p>Iatrogenia, deontología y bioética en perinatología (editorial)</p> <p>Coste-efectividad de palivizumab en la prevención de la hospitalización por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación</p>
	17	
<b>Medline</b>	Surfactant replacement therapy in developing countries.	Maintaining optimal oxygen saturation in premature infants.
n = 37	Invasive ventilation modes in children: a systematic review and meta-analysis.	The epidemic of multiple gestations and neonatal intensive care unit use: the cost of irresponsibility.
	Impact of implementing 5 potentially better respiratory practices on neonatal outcomes and costs.	Mortality of neonatal respiratory failure related to socioeconomic factors in Hebei province of China.
	Inpatient health care utilization for children dependent on long-term mechanical ventilation.	Effects of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure from a multicenter controlled trial.
	Outcomes of 28+1 to 32+0 weeks gestation babies in the state of Qatar: finding facility-based cost effective options for improving the survival of preterm neonates in low income countries.	Changes in the incidence of candidaemia during 2000-2008 in a tertiary medical centre in northern Taiwan.
	Current status of neonatal acute respiratory disorders: a one-year prospective survey from a Chinese neonatal network.	Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan.
	Old and new uses of surfactant. [Review]	Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome.
	A pilot study of comparison of BCPAP vs. VCPAP in preterm infants with early onset respiratory distress.	[Cerebral palsy and perinatal asphyxia (II--Medicolegal implications and prevention)]. [French]
	Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year.	Anatomy-driven design of a prototype video laryngoscope for extremely low birth weight infants.
		Cost-effectiveness of early compared to late inhaled nitric oxide therapy in near-term infants.
		Caffeine impact on neonatal morbidities. [Review]

Laryngeal Mask Airway for neonatal resuscitation in a developing country: evaluation of an educational intervention.  
 Neonatal LMA: an educational intervention in DRC.  
 Congenital heart surgery: applicability of hospital reimbursement according to German diagnosis-related groups system in conformity with the Aristotle complexity score.  
 Surgical management of congenital heart disease: correlation between hospital costs and the Aristotle complexity score.  
 Baby EAR circuit: a clinical determination of optimal fresh gas flow in spontaneous breathing anesthesia.  
 Antenatal consent in the SUPPORT trial: challenges, costs, and representative enrollment.  
 Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. [Review]  
 No free ride? The hidden costs of delayed operative management using a spring-loaded silo for gastroschisis.  
 Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg.  
 WITHDRAWN: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. [Review] [34 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD000181; PMID: 17253446]  
 [Consensus conference on acute bronchiolitis (v): prevention of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence].  
 [Review] [94 refs] [Spanish]  
 Fast-tracking in pediatric cardiac surgery--the current standing. [Review] [78 refs]  
 Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. [Review] [102 refs]  
 Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: a comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods.  
 Control of hyperglycaemia in paediatric intensive care (CHiP): study protocol.  
 Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU.  
 Pediatric tracheostomy: complications and role of home care in a developing country.  
 Antenatal consent in the SUPPORT trial: challenges, costs, and representative enrollment.

9

28

---

**Total**      **12**

**106**

### C. Razones de exclusión artículos evaluados en texto completo

Revisados en texto completo	Motivo
Cost-effectiveness of exogenous surfactant therapy in pediatric patients with acute hypoxemic respiratory failure	No cumple con el criterio de enfermedad
United Kingdom Oscillation Study: Long-term outcomes at follow up of two modes of neonatal ventilation	No compara las intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños	No cumple con el criterio de enfermedad
Surfactant replacement therapy in developing countries.	No hay información sobre costos o uso de recursos, es una revisión de la literatura acerca de las barreras del uso de la terapia de reemplazo de surfactante en países en desarrollo
Invasive ventilation modes in children: a systematic review and meta-analysis.	No compara las intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Impact of implementing 5 potentially better respiratory practices on neonatal outcomes and costs.	No compara las intervenciones de interés
Inpatient health care utilization for children dependent on long-term mechanical ventilation.	No compara las intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Outcomes of 28+1 to 32+0 weeks gestation babies in the state of Qatar: finding facility-based cost effective options for improving the survival of preterm neonates in low income countries.	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Current status of neonatal acute respiratory disorders: a one-year prospective survey from a Chinese neonatal network.	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Old and new uses of surfactant. [Review]	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
A pilot study of comparison of BCPAP vs. VCPAP in preterm infants with early onset respiratory distress.	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year.	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos

**Apéndice 4. Características de estudios incluidos para información sobre probabilidades de transición**

Autor	Tipo de estudio	Comentario
Rojas 2012	Revisión sistemática de la literatura	Compara el efecto del surfactante profiláctico vs la administración de surfactante cuando los niños presentan signos y síntomas de SDR. Incluye un análisis de subgrupos para recién nacidos que reciben CPAP de manera rutinaria. No se tomaron los datos del metanálisis reportado por esta revisión para el grupo de CPAP nasal + surfactante profiláctico pues este incluyó, además del ensayo clínico de Dunn 2011, un estudio en recién nacidos de 24 a 27 semanas de gestación, y por lo tanto el GDG no lo consideró adecuado para efectos del modelo.
Subramaniam 2005	Revisión sistemática de la literatura	Compara el efecto del CPAP profiláctico vs el tratamiento usual cuando los niños presentan signos y síntomas de SDR.
Dunn 2011	Ensayo clínico controlado multicéntrico. Realizado en las unidades de la red de investigación neonatal Vermont Oxford Network en EEUU y Canadá	Compara 3 alternativas de manejo del recién nacido prematuro en riesgo de presentar SDR: a) surfactante profiláctico seguido de un corto periodo de ventilación mecánica; b) surfactante profiláctico seguido de una rápida extubación a CPAP nasal nasal; c) o manejo inicial con CPAP nasal nasal solo dejando la aplicación de surfactante en forma selectiva para aquellos niños que presentaran más adelante signos de SDR.
Rojas 2009	Ensayo clínico controlado multicéntrico Realizado en 8 unidades neonatales de Colombia	El grupo experimental fue asignado a recibir CPAP nasal + Surfactante y el grupo control recibió CPAP nasal nasal ante la presencia de signos de dificultad respiratoria. Todos los recién nacidos de este estudio fueron reanimados en sala de partos siguiendo los parámetros de reanimación neonatal dados por American Academy of Pediatrics and American Heart Association.

Apéndice 5. Herramienta 26: frecuencia de uso de servicios por opción de manejo clínico

1. Displasia moderada o severa			
Servicios	Explicación	Unidades	Tasa de utilización
Oxígeno	2lts=0,002m3/minuto (máximo)	m3	63,36
Rayos X	2 exámenes semanales después de que es displásico	Número	6
Gases arteriales	1 examen semanal después de que es displásico	Número	3
Ionograma	1 examen semanal después de que es displásico	Número	3
Terapia respiratoria	1 a 3 terapias diarias después de que es displásico	Número	22
Estancia UCI neonatal	Días de estancia	Días	7
Estancia cuidados especiales neonatales	Días de estancia	Días	7
Estancia cuidados básicos neonatales	Días de estancia	Días	8

2. HIV III-IV			
Servicios	Explicación	Unidades	Tasa de utilización
Ecografía cerebral	Usualmente se realizan 3	Número	3
TAC	Usualmente se realiza 1	Número	1
Transfusión glóbulos rojos (glóbulos rojos)	Usualmente se debe hacer 1 por tener la HIV	Procedimientos	1
Interconsulta neurólogo	Usualmente se realiza 1	Número	1
Estancia UCI neonatal	Días de estancia	Días	6
Estancia cuidados especiales neonatales	Días de estancia	Días	4
Estancia cuidados básicos neonatales	Días de estancia	Días	4

**Apéndice 6. Costo de ventiladores neonatales e insumos**

<b>Equipo de ventilación</b>	<b>Precio unitario</b>
Humidificador	5.000.000
Mezclador Blender	3.800.000
CPAP flujo variable SLE1000	19.000.000
Ventilador convencional SLE4000	45.000.000
Ventilador alta frecuencia SLE5000	70.000.000
Ventilador neonatal VN500	110.000.000
Ventilador neonatal Babylog 8000 Plus	73.000.000

<b>Insumos</b>	<b>Precio unitario</b>
Sistema de suministro BC161-10	137.000
Prong nasal	18.700
Gorro	50.000
Tubo nasal	30.400

## Apéndice 7. Resultados de los análisis de sensibilidad

### A. Análisis de sensibilidad de una vía

Variable: probabilidad muerte CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
0,015	CPAP	\$3.145.439	0,0150 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0254	CPAP	\$3.145.439	0,0254 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0358	CPAP	\$3.145.439	0,0358 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0462	CPAP	\$3.145.439	0,0462 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0566	CPAP	\$3.145.439	0,0566 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,067	CPAP	\$3.145.439	0,0670 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad muerte CPAP + surfactante	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
0,036	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	\$ 287.990	0,0360 Muertes	0,0050 Muertes	\$57.598.000
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0496	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0496 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0632	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0632 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0768	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		

	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0768 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0904	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0904 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,104	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,1040 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad SDR CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
0,39	CPAP	\$3.084.031	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,416	CPAP	\$3.110.641	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,442	CPAP	\$3.137.251	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,468	CPAP	\$3.163.862	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,494	CPAP	\$3.190.472	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,52	CPAP	\$3.217.082	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad HIV CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
0,01	CPAP	\$3.026.356	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,018	CPAP	\$3.082.395	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada



0,026	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP	\$3.138.434	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
0,034	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP	\$3.194.473	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
0,042	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP	\$3.250.512	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
0,05	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP	\$3.306.551	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad DBP CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
0,21	CPAP	\$2.654.130		0,0410 Muertes		
	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,232	CPAP	\$2.850.654		0,0410 Muertes		
	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,254	CPAP	\$3.047.177		0,0410 Muertes		
	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,276	CPAP	\$3.243.701		0,0410 Muertes		
	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,298	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.440.224	\$67.970	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$2.343.793
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada

0,32	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.636.748	\$203.321	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$7.011.069
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada

Variable: Costo CPAP sin SRD	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
106.935	CPAP	\$3.131.312	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
133.947	CPAP	\$3.146.168	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
160.959	CPAP	\$3.161.025	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
187.971	CPAP	\$3.175.881	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
214.983	CPAP	\$3.190.738	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
241.995	CPAP	\$3.205.595	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: Costo CPAP + surfactante con SRD	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
1.477.121	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.339.817	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
2.029.019	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.422.601	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
2.580.917	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.505.386	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
3.132.814	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.588.171	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
3.684.712	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.670.955	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
4.236.610	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.753.740	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

<b>Variable: Costo CPAP + surfactante sin SRD</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Costo anual por paciente</b>	<b>Efectividad</b>	<b>Razón de C/E incremental</b>
763.301	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.166.173	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
1.054.178	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.413.419	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
1.345.055	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.660.665	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
1.635.933	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.907.910	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
1.926.810	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$4.155.156	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
2.217.687	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$4.402.402	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

<b>Variable: Costo CPAP con SRD</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Costo anual por paciente</b>	<b>Costo incremental</b>	<b>Efectividad</b>	<b>Efectividad incremental</b>	<b>Razón de C/E incremental</b>
820.755	CPAP	\$2.994.536		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
1.108.788	CPAP	\$3.124.151		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
1.396.820	CPAP	\$3.253.765		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
1.684.853	CPAP	\$3.383.380		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
1.972.885	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.512.995	\$ 79.568	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$2.743.724
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
2.260.918	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.642.609	\$ 209.182	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$7.213.172
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada

Variable: Costo DBP	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
3.669.296	CPAP	\$1.792.229		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$2.331.662		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$2.560.237		0,0920 Muertes		Dominada
6.188.584	CPAP	\$2.441.815		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$2.860.546		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$3.782.374		0,0920 Muertes		Dominada
8.707.872	CPAP	\$3.091.401		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.389.430		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.004.511		0,0920 Muertes		Dominada
11.227.160	CPAP	\$3.740.987		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.918.314		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$6.226.648		0,0920 Muertes		Dominada
13.746.448	CPAP	\$4.390.573		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$4.447.199		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$7.448.785		0,0920 Muertes		Dominada
16.265.736	CPAP + surfactante	\$4.976.083		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$5.040.159	\$ 64.076	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$ 2.209.517
	No profilaxis	\$8.670.922		0,0920 Muertes		Dominada

Variable: Costo HIV	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
2.709.272	CPAP	\$3.063.200	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.313.522	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.076.706	0,0920 Muertes	Dominada
4.312.455	CPAP	\$3.095.015	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.359.909	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.088.108	0,0920 Muertes	Dominada

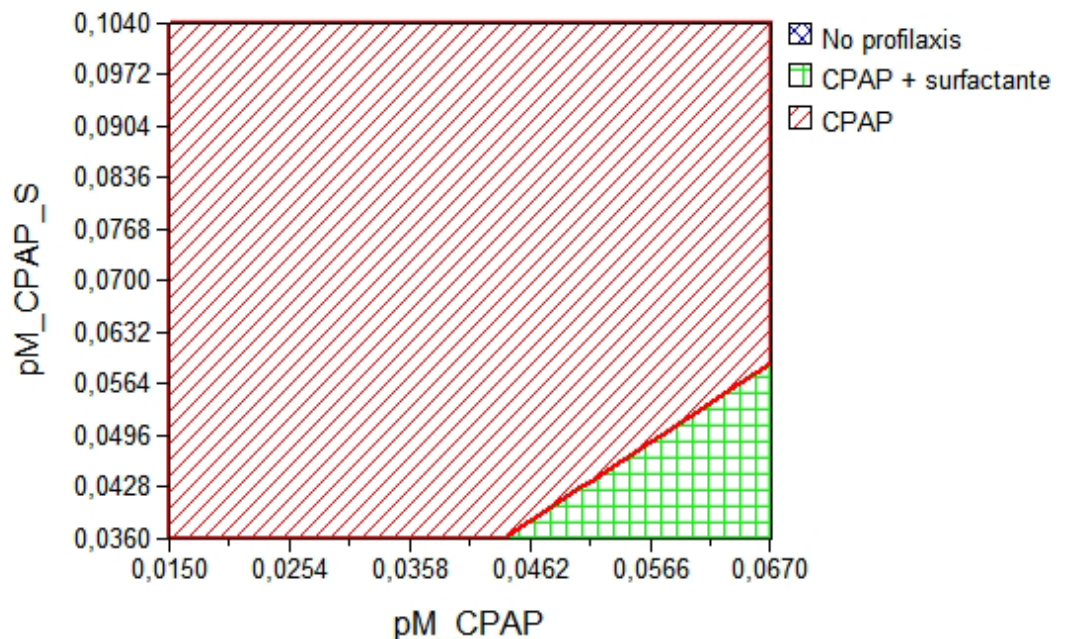
5.915.638	CPAP	\$3.126.830	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.406.295	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.099.510	0,0920 Muertes	Dominada
7.518.821	CPAP	\$3.158.645	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.452.682	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.110.912	0,0920 Muertes	Dominada
9.122.005	CPAP	\$3.190.461	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.499.068	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.122.314	0,0920 Muertes	Dominada
10.725.188	CPAP	\$3.222.276	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.545.455	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.133.715	0,0920 Muertes	Dominada

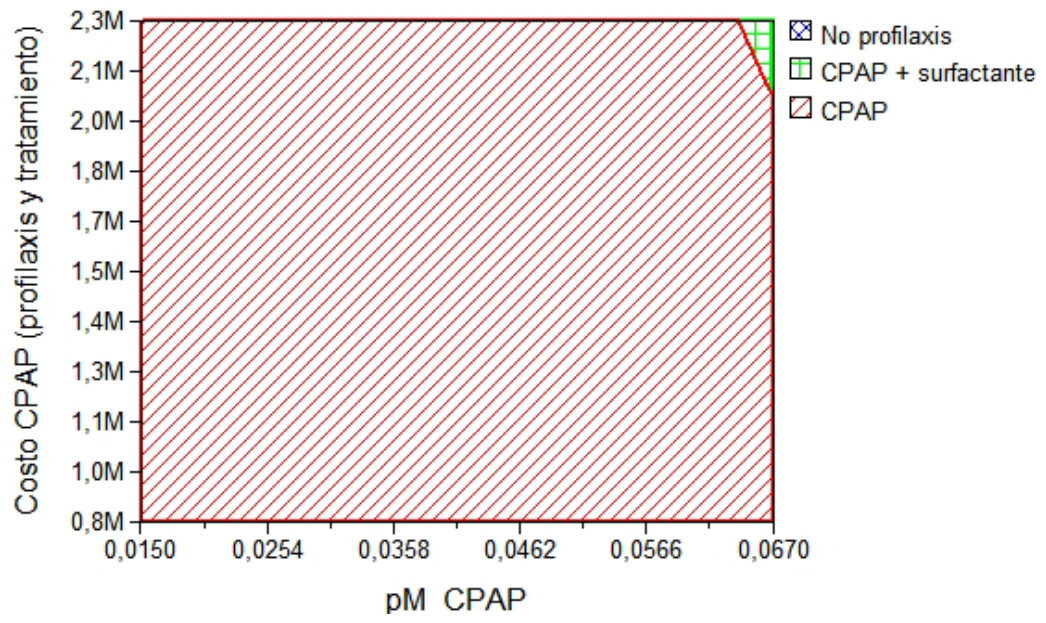
<b>Variable: Costo HIV_BPB</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Costo anual por paciente</b>	<b>Efectividad</b>	<b>Razón de C/E incremental</b>
6.950.294	CPAP	\$3.078.238	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.357.669	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.041.485	0,0920 Muertes	Dominada
11.072.765	CPAP	\$3.107.734	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.390.921	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.069.881	0,0920 Muertes	Dominada
15.195.237	CPAP	\$3.137.230	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.424.173	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.098.276	0,0920 Muertes	Dominada
19.317.708	CPAP	\$3.166.726	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.457.425	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.126.672	0,0920 Muertes	Dominada
23.440.180	CPAP	\$3.196.223	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.490.677	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.155.067	0,0920 Muertes	Dominada
27.562.652	CPAP	\$3.225.719	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.523.929	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.183.463	0,0920 Muertes	Dominada

<b>Variable: Costo SRD no profilaxis</b>	<b>Estrategia</b>	<b>Costo anual por paciente</b>	<b>Efectividad</b>	<b>Razón de C/E incremental</b>
1.395.604	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.236.708	0,0920 Muertes	Dominada
1.568.273,8	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.329.432	0,0920 Muertes	Dominada

1.740.943,6	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.422.156	0,0920 Muertes	Dominada
1.913.613,4	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.514.880	0,0920 Muertes	Dominada
2.086.283,2	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.607.603	0,0920 Muertes	Dominada
2.258.953	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.700.327	0,0920 Muertes	Dominada

## B. Análisis de sensibilidad de dos vías





## Referencias

- Agresti A, Coull B. Approximate is better than 'exact' for interval estimation of binomial proportions. *The American Statistician* 1998;52:119-126.
- Banco de la República. Series estadísticas: Producción, salarios y empleo [página en Internet]. Disponible en: [http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see\\_prod\\_salar\\_2005.html](http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_prod_salar_2005.html)
- Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. *CHE Research paper* 2010;(54).
- De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr. Child Health* 2001;37(2):161-167.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
- Drummond M, O'Brien B, Sculpher M, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Edition. Oxford: Oxford Medical Publications; 2005.
- Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1069-76.
- Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Bréart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics*. 1997 Jul;100(1):E4.
- Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2004;329(7472):962-965.
- Guardia C.G, Moya F.R., Sinha S., Gadzinowski J., Donn S.M., Simmons P., Segal R. Reintubation and risk of morbidity and mortality in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 2011;4(2):101-109.
- Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC; Vermont Oxford Network. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1593-602.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-9.
- Johannesson M, Weinstein M. On the Decision Rules of Cost-Effectiveness Analysis. *J Health Econ*. 1993;12(4):459-67.
- Kattwinkel J, ed. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2000.
- Klinger G, Sirota L, Lusky A, Reichman B, in collaboration with the Israel Neonatal Network. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants is associated with prolonged hospital stay. *Journal of Perinatology* 2006;26:640-644.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ* 2009;339:332-336.
- Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Jul;77(1):F70-4.
- National Heart, Lung, and Blood Institute Web site. What is respiratory distress syndrome? [página en Internet]. Disponible en: [http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/rds/rds\\_all.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/rds/rds_all.html)
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978 Apr;92(4):529-34.



- Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J. Perinatol.* 2008;28 Suppl 1:S41-6.
- Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Jun;166(6 Pt 1):1629-41.
- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML; Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):137-42.
- Rojas MX, Lozano JM, Rojas, MA, et al. La asignación de recursos de enfermería y su relación con la infección nosocomial en las unidades de cuidado neonatal. *Pediatría* 2006;41(4):201-209.
- Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(3).
- Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010 Jun;125(6):e1402-9.
- Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Jul 20;(3).
- Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of the American Statistical Association* 1927;22:209-212.

# Sección 3.

## Guía de Implementación

# Recomendaciones para la Implementación de la GAI Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido Prematuro

## Introducción

Este documento contiene las recomendaciones específicas para la implementación de la **Guía de Atención Integral Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido Prematuro (GAI\_RN)**, y complementa, para todos los efectos, el documento **Guía Marco de Implementación de las GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia**, del que hace parte integral.

Puesto que las recomendaciones generales de implementación que aplican para todas las GAI, están contenidas en la **Guía Marco de Implementación de las GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia**, este documento hace énfasis en las recomendaciones de implementación que aplican específicamente a la GAI\_RN.

Las recomendaciones contenidas en este documento, están construidas entendiendo que una Guía de Atención Integral corresponde en sí misma a una Tecnología, y por lo tanto su implementación debe contemplar desarrollar las metodologías y técnicas propias de incorporación de una determinada tecnología en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización.

Puesto que una Tecnología en Salud corresponde a un conjunto de conocimientos empíricos o científicos necesarios y suficientes para la solución de un problema práctico, la GAI\_RN es una Tecnología en Salud, para cuya implementación no es suficiente con la existencia del documento que la identifica, sino el desarrollo de capacidades entre las personas y organizaciones de tal manera que aquella pueda ser incorporada con éxito en la gestión empresarial o social.

Este documento hace especial énfasis en que sin el desarrollo de capacidades para la incorporación de tecnologías en la gestión organizacional, es probable que una tecnología como las GAI, no contribuya efectivamente con la solución de los problemas que le brindan sentido.

## Objetivos y alcance

### Objetivos

El horizonte temporal de los siguientes objetivos de esta guía de implementación, corresponde a tres (3) años, teniendo en cuenta que los contenidos de la GAI\_RN deben actualizarse periódicamente, de acuerdo con la dinámica de la evidencia científica de ese objeto de conocimiento:

1. Recomendar estrategias para la disseminación, difusión y adopción de la GAI\_RN diseñadas a partir de la evidencia existente sobre su efectividad en diferentes ámbitos de aplicación y uso.
2. Propiciar escenarios y estrategias permanentes de educación, consulta y aprendizaje sobre las guías de práctica clínica, que aseguren la adecuada utilización e implementación de la GAI\_RN.
3. Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación (clínico y de gestión) y control de la implementación de la GAI\_RN, cuya operación garantice identificar sus tendencias, sus efectos, su nivel de eficiencia, y su congruencia con las políticas institucionales y con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en Salud.
4. Recomendar a la CRES, de acuerdo con las recomendaciones disponibles en la GAI\_RN actual y las modificaciones de las que sea objeto en el futuro, la incorporación de nuevos procesos y procedimientos asistenciales, nuevos medicamentos, nuevos dispositivos, y nuevos equipos, en los Planes de Beneficios.

### Alcance

La GAI\_RN está construida de tal manera que pueden ser utilizadas por los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud, y por los actores del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud.

1. En el primer caso, los actores para los que están dirigidas son: autoridades sanitarias del orden nacional, y territorial; la Comisión de Regulación en Salud CRES; IPS públicas y privadas; Entidades Administradoras de Planes de Beneficios; Profesionales; Asociaciones Científicas; entidades de vigilancia y control; entidades encargadas de la acreditación; Instituto de Evaluación de Tecnologías; Pacientes y Cuidadores, todos los cuales reconocen las guías como el soporte técnico que orienta las acciones y la atención específica del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido Prematuro (SDRRNP).

2. En el segundo caso, están dirigidas a: COLCIENCIAS; Instituciones de Educación Superior; Centros de Desarrollo Tecnológico; Grupos de Investigación, quienes las reconocen como fuente para generación de conocimiento e innovación relacionados con SDRRNP.

### **Líneas de actuación**

El Grupo Coordinador Nacional y los Grupos de Involucrados Regionales y Locales encargados de promover y evaluar la aplicación de la GAI\_RN, deben tomar en cuenta que esta Guía podrá implementarse más adecuadamente, previendo las siguientes líneas de actuación:

- a. Acceso fácil y permanente a la información y documentos relacionados con la GAI\_RN.
- b. Educación en GAI\_RN centrada en multiplicadores, con el fin de favorecer la difusión entre los integrantes de los grupos de interés que puedan compartir esta información a toda la población objetivo de la GAI\_RN.
- c. Coordinación intersectorial e interinstitucional para uso aplicación y divulgación de las GAI, con participación de instituciones de educación superior, formuladores de políticas en salud y actores del sistema de salud.
- d. Seguimiento, monitorización y evaluación integrales de los efectos esperados con la implementación, medidos en forma clara y precisa.
- e. Informes claros, simples, sencillos y oportunos, en lenguaje técnicamente aceptable y comprensible por los diferentes actores del sistema.

### **Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI\_RN:**

1. La estructura y operación de los procesos de capacitación, asesoría y asistencia técnica requeridos por las IPS y las EAPB, son indispensables para el desarrollo de capacidades institucionales necesarias para el uso inteligente de la GAI\_RN.
2. Capacidades institucionales en formación o maduras, para hacer uso tanto de la tecnología GAI\_RN en sí misma, como de las nuevas tecnologías que ella dispone para el abordaje integral del SDRRNP.
3. Un sistema de información en desarrollo o maduro, en el marco del cual las IPS y las EAPB hagan uso inteligente de los indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de la GAI\_RN en su ámbito.
4. El estado de desarrollo del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en las instituciones prestadoras y aseguradoras de salud que harán uso de la GAI\_RN.

5. La incorporación de la GAI\_RN en los procesos de formación de los trabajadores de la salud involucrados con el abordaje integral del SDRRNP.
6. El desarrollo del sistema de incentivos para la implementación de la GAI\_RN, previstos en el documento Guía Marco de Implementación de las GAI en el SGSSS.

### Fases de implementación recomendadas

A continuación se describen las fases que conviene surtir para la Implementación de la GAI\_RN. Es necesario tomar en cuenta que el orden de los momentos como están descritos a continuación, no implica necesariamente la secuencia obligatoria de aplicación, porque varios podrán ser simultáneos, de acuerdo con contextos técnicos, económicos y sociales específicos.

Un resumen de este ítem, está disponible en el Anexo 1 Tabla Resumen Fases y Estrategias de Implementación de la GAI\_RN.

Las estrategias generales que orientan la implementación son:

- a. Módulos de planificación: permiten proyectar un determinado número de actividades en los medios seleccionados, que se irán desarrollando en la medida en que se van alcanzando objetivos parciales de cobertura y frecuencia (determinados por los indicadores y alcances según el cronograma). Este método asegura una presencia constante mediante campañas difundidas en medios durante el período de implementación de las guías.
- b. Lanzamiento: permite que la divulgación tenga un buen impacto inicial, aprovechando un acontecimiento relevante relacionado directa o indirectamente con la GAI\_RN.
- c. Alianzas estratégicas: es imperativa la coordinación entre involucrados; deben incluirse todos los actores relacionados con el uso de la GAI\_RN y la generación de políticas a su alrededor.
- d. Medios especializados e información dirigida: concentrar la participación en medios de comunicación especializados en temas de salud, y políticas públicas relacionadas con la calidad en salud. Conviene aprovechar publicaciones monográficas y secciones especiales.
- e. Presencia en eventos: determinar presencia en eventos dirigidos al grupo objetivo planteado (conferencias, congresos, seminarios, ferias) en un plazo de tres años a partir del lanzamiento de la GAI\_RN.

### Fase 1: alistamiento

Para la implementación de la GAI\_RN, debe conformarse un equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en SDRRNP, que hará parte como Grupo Especializado o Grupo Temático

Especializado, del Grupo Coordinador General de las GAI, que se recomienda con asiento en el Instituto de Evaluación de Tecnologías.

Este grupo especializado, será quien lidere el tema de GAI\_RN incluyendo asistencia técnica en el territorio nacional, para el proceso de adopción.

Algunas funciones recomendadas para el Grupo Especializado en GAI\_RN son:

1. Coordinar el desarrollo de esta Guía de Implementación, lo que implica la gestión necesaria para el proceso de ajustes institucionales necesarios dirigidos hacia la adopción efectiva de la GAI\_RN, coordinando la incorporación de la GAI como parte de las responsabilidades contenidas en el Manual de Acreditación en Salud, Ambulatorio y Hospitalario Versión 03 – 2011.
2. Elaborar una Resolución oficial de adopción de las GAI, en la que esté explícita la adopción de la GAI\_RN, promulgada por el Ministerio de Salud y Protección Social, como parte del proceso de legitimación de las mismas en el contexto nacional.
3. Apoyar a la CRES, cuando aplique, en el proceso de incorporación en los planes de beneficios de ambos regímenes, de los procedimientos y medicamentos incluidos en la GAI\_RN.
4. Brindar asistencia técnica a los departamentos, distritos y municipios para el proceso de adopción de la GAI\_RN.
5. Recomendar el desarrollo de planes de incentivos, con aplicación entre instituciones y profesionales, que contribuyan con la adopción efectiva de la GAI\_RN; los planes de incentivos que se propongan, deben serlo en el marco del SOGC y de los Sistemas de Incentivos y Estímulos institucionales disponibles.
6. Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de capacitación y formación en los diferentes niveles de atención para la adopción de la GAI\_RN.
7. Garantizar la actualización de la GAI\_RN, de acuerdo con el estado de la mejor evidencia científica disponible.
8. En asocio con el MSPS y COLCIENCIAS, hacer rendición pública del estado de implementación de la GAI\_RN.

De la Fase de alistamiento, hace parte lo que se considera esencial para continuar con las Fases siguientes, y que corresponde a la **Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación de la GAI\_RN**, cuyo resultado concreto son las áreas clave de intervención en la organización, para que la Implementación sea exitosa.

Objetivos de la **Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación de la GAI\_RN:**

1. Desarrollar una propuesta metodológica para definir las capacidades de innovación tecnológica de IPS involucradas en la Implementación de la GAI\_RN.
2. Caracterizar grupos de instituciones y capacidades para enfocar los esfuerzos de implementación, y de asistencia técnica.
3. Estructurar soluciones integrales, desde las diferentes instituciones, que articulen los diferentes niveles de actuación de las instituciones participantes e involucradas en la implementación de la GAI\_RN.

Esta propuesta hace énfasis en que la implementación de la GAI\_RN puede ser exitosa, si se conocen las capacidades tecnológicas de innovación de los involucrados en su aplicación, para determinar los esfuerzos institucionales clave para garantizar su desarrollo. Es probable que aunque la GAI\_RN esté disponible para IPS y EPS, si las capacidades para incorporarla como una innovación tecnológica no se encuentran disponibles, el documento se preserve sin aplicación.

Este documento propone los siguientes momentos para desarrollar la medición:

**Momento 1:** disponibilidad de los datos e información provenientes de la ENCUESTA DE DESARROLLO E INNOVACIÓN TECNOLÓGICA EN EL SECTOR SERVICIOS (EDIT-S III) 2012, elaborada por el DANE. El MSPS, y COLCIENCIAS, deberán solicitar al DANE el acceso a las bases de datos de la EDITS III para ser utilizados en la Medición de Capacidades de Innovación de los Involucrados en la Implementación de las GAI en general y de la GAI\_RN en particular. Horizonte temporal previsto deseable: 12 semanas a partir de la fecha de adopción oficial de las GAI.

**Momento 2:** el Grupo Coordinador General de las GAI, agrupará los involucrados a ser tomados en cuenta en esta medición de la siguiente forma:

Grupo 1: todas las IPS Acreditadas en Colombia por el ICONTEC.

Grupo 2: una muestra de IPS habilitadas, con intención de Acreditación.

Grupo 3: una muestra de IPS habilitadas, sin intención de Acreditación.

Horizonte temporal previsto deseable: 8 semanas a partir de la culminación del Momento 1.

**Momento 3:** el Grupo Coordinador General de las GAI, desagregará los datos y la información de EDITS-III, para cada uno de los Grupos identificados en el Momento 2, utilizando la **Matriz de Evaluación de Capacidades (Anexo 2)**. Este Momento, debe permitir identificar a los involucrados de



acuerdo con sus capacidades de innovación, y por lo tanto, el Grupo Coordinador General de las GAI, el MSPS, el Instituto de Evaluación de Tecnologías y COLCIENCIAS, podrán disponer de un panorama general de capacidades, con el cual se podrán racionalizar los recursos de implementación, puesto que se recomienda que ella sea desarrollada en principio, en aquellas instituciones cuyas capacidades de innovación se encuentren en mayor nivel de madurez. Horizonte temporal previsto deseable: 8 semanas a partir de la culminación del Momento 2.

**Momento 4:** el Grupo Coordinador General de las GAI, con los resultados de la Evaluación de Capacidades y en asocio con el Grupo Temático Especializado GAI\_RN, propondrá al MSPS medidas de intervención de corto, mediano y largo plazo en cada Grupo, para garantizar en un período no menor de 1 y no mayor de 3 años, la implementación de la GAI\_RN. El Momento 4 debe desarrollarse en principio, en aquellas instituciones con capacidades de innovación probadamente más maduras en la escala de Jeston & Nellis (Ver en Anexo 2). Horizonte temporal previsto deseable: 29 semanas a partir de la culminación del Momento 3.

### **La implementación de las GAI y el Observatorio de Calidad de la Atención en Salud.**

Como parte de la Fase de Alistamiento, se recomienda al MSPS incluir en el actual Observatorio de Calidad de la Atención en Salud, y como parte de la Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad, en el Dominio Calidad Técnica, el subtema denominado **Atención Efectiva con GAI**, en el que se incorporen y midan todos los indicadores provenientes de las GAI en general, y de la GAI\_RN en particular.

### **Fase 2: difusión y diseminación.**

Para realizar estos procesos, es necesario conocer la localización de las instituciones públicas y privadas, así como la de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, para lo cual se proponen las siguientes alternativas:

1. Identificación de las agremiaciones más destacadas a nivel nacional que reúnan con mayor eficacia a los profesionales involucrados en la implementación de la GAI\_RN.
2. Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones, la GAI\_RN en medio físico y electrónico, teniendo en cuenta todas las sedes principales de estas instituciones y centrándose en el personal que trabaja directamente con ellas.
3. Invitación directa y especial al lanzamiento de la GAI\_RN, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones, a través de correo físico, electrónico y los boletines virtuales elaborados por la oficina de comunicaciones del Ministerio o la instancia encargada.

4. Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en esta guía de implementación.
5. Identificación de las instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de la GAI\_RN.
6. Utilización de los medios de comunicación físicos y virtuales existentes en las instituciones educativas, de salud, sociedades científicas o agremiaciones, como boletines institucionales o revistas, para difundir la información de la GAI\_RN y la importancia de su adopción.
7. Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo, especialmente en aquellos que tengan alcance nacional y estén reconocidos por los profesionales planteados dentro del grupo objetivo. La participación en estos eventos con actividades de las estrategias de información, básicamente se hace con el fin de informar sobre la existencia de la GAI\_RN, su importancia y dónde conseguir mayor información sobre ellas.
8. Énfasis en comunicación interactiva: dadas las características del grupo objetivo, que tiene acceso a estas tecnologías en la mayoría de los casos, se planteará una estrategia de comunicación centrada en medios interactivos. La gran diversificación y la penetración de Internet, lo ha convertido en un medio con el alcance de más alto crecimiento en la historia. Pueden ser dos tipos de medios para esta estrategia de comunicación:
  - a. Medios *off line*: los que no requieren de conexión a Internet como CD's y DVD's, que deben contener todo el material desarrollado para las estrategias de difusión y disseminación, como conferencias, talleres, cursos virtuales, documentos de las guías, y cualquier otro documento de interés.
  - b. Medios *on line*: los que requieren de conexión a Internet, estos son un link en el Ministerio, o en el Instituto de Evaluación de Tecnología, con información de la GAI\_RN, los Newsletter, todos los tipos de promoción en Internet, la biblioteca virtual, revista electrónica sobre guías, WAP (formato para dispositivos móviles), entre otros.

#### **Efectos esperados de adecuadas estrategias de difusión, disseminación y adopción de la GAI\_RN:**

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados SDRRNP.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología y el conocimiento, con fundamento en los cuales las IPS y las EPS usuarias de las GAI\_RN, puedan hacer uso inteligente de ese tipo de tecnología, y su uso se convierta en una rutina institucional, y les permita no sólo

mejorar su capacidad de respuesta a las demandas específicas de los usuarios de los servicios de salud, sino generar innovaciones de producto o servicio.

- Incremento razonable del uso de los datos y la información para generación de conocimiento entre los médicos y los usuarios.
- Incremento de la capacidad de los médicos para adoptar las recomendaciones contenidas en la GAI\_RN, tomando en cuenta por supuesto las preferencias de los pacientes y los límites establecidos en los contenidos del POS.

### ***Evaluación del Desempeño en las Instituciones Públicas:***

- En el marco de IPS y EPS públicas, se recomienda que los Profesionales que se encuentren en Carrera Administrativa y que por lo tanto son objeto de Evaluación y Calificación de Servicios, deban incluir en concertación con sus Jefes Inmediatos, Objetivos de Desempeño relacionados con la adherencia a la GAI\_RN adoptadas por las IPS y las EPS.

### ***Incentivos para la implementación de las GAI:***

Siempre que se cumpla con el cumplimiento de no menos del 80% de los Indicadores contenidos en la **Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad, Dominio Calidad Técnica**, subtema **Atención Efectiva con GAI**, las Instituciones dispondrán del siguiente conjunto de Incentivos:

1. Participación sin costo en cursos que ofrecen Instituciones y Agencias con las que el MSPS tenga convenios de cooperación técnica.
2. Acceso a financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión e intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GAI bajo la modalidad Convocatoria Institucional:
  - a. Convocatoria institucional COLCIENCIAS-MSPS-Instituto de Evaluación de Tecnologías-ICONTEC, por un monto hasta por 20 SMMLV por proyecto. Esta convocatoria se desarrollaría dos veces al año, con recursos del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.
3. Evaluación sin costo de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GAI por parte de Universidades y Centros de Desarrollo Tecnológico Científico designados por COLCIENCIAS.
4. Apoyo económico para elaboración de pósters, traducción y publicación de artículos.

5. Apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de COLCIENCIAS.
6. Asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos, apoyo para digitación de datos y uso de Teleform, y preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas.

### **Estrategias generales con efecto sobre las IPS y EPS:**

- Ajuste a la programación de los planes de Acreditación Institucional.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología, el conocimiento y la innovación, en el marco de los cuales el uso de este tipo de tecnologías tenga efecto no sólo sobre el acto médico o asistencial, sino sobre la generación de conocimiento general en las organizaciones.
- Ajuste de los procesos de habilitación en todos los estándares, de acuerdo con las modificaciones de estructura o de proceso que sean indispensables para que la GAI\_RN se desarrolle adecuadamente.
- Revisión y ajuste de los Sistemas de Información de los que dispongan las IPS y las EPS, de tal manera que el Módulo de Historia Clínica Electrónica los Profesionales dispongan del inventario de las GAI elaboradas.
- Ajuste y revisión de las estrategias de Telesalud y Telemedicina de los que dispongan las IPS y las EPS, de tal manera que incorporen y hagan exigibles la consulta, el uso y la evaluación de la GAI\_RN.
- Desarrollo de jornadas semestrales de *Innovation jam* sobre GAI\_RN. Se trata de jornadas de no menos de 4 y no más de 8 horas, en las cuales los profesionales de las instituciones y en general los usuarios de la GAI\_RN en las IPS y EPS, responden guías orientadoras elaboradas y probadas por la Dirección o Jefatura de Red de Servicios (o la dependencia que haga sus veces), y proponen ajustes o innovaciones sobre la prestación de servicios de salud relacionadas con SDRRNP. Los resultados deben ser usados por la organización para la generación de innovaciones. La participación de los involucrados, probada por el uso de correos electrónicos y la consulta del enlace para la jornada dispuesto en la *home page* de la organización, deben generar puntaje para participación en cursos o congresos, y para la selección de profesionales a los que se brindará atención personalizada para el desarrollo de la GAI\_RN y otros procesos de mejoramiento.

### ***Estrategias generales con efecto sobre las Instituciones de Educación Superior con programas de formación en salud con las que las IPS han suscrito CDA:***

- Revisión y ajuste de los Convenios Docente Asistenciales, de tal manera que sea exigible entre los involucrados en el CDA la consulta y uso de la GAI\_RN.

### ***Estrategias generales con efecto sobre los formuladores de Políticas Públicas:***

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados con SDRRNP.
- Identificación y caracterización de las capacidades institucionales de asistencia técnica y asesoría a las IPS y EPS que implementarán la GAI\_RN.
- Revisión y ajuste de los procesos que las Autoridades Sanitarias han desarrollado para organizar la red de servicios de salud en sus jurisdicciones, de acuerdo con la competencias establecidas en la normatividad vigente, de tal manera que se desarrollen mecanismos efectivos de asesoría y asistencia técnica a las IPS de su jurisdicción en el desarrollo de capacidades para la implementación y el seguimiento de la GAI\_RN.

### ***Estrategias generales con efecto sobre los usuarios directos de los servicios de salud:***

- Información disponible para las Veedurías Ciudadanas en Salud, de tal manera que retroalimenten a sus representados y a las IPS y EPS en la necesidad del uso y adherencia a la GAI\_RN.

### **Fase 3: formación y capacitación**

Esta estrategia estará dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de la GAI\_RN. Consiste en la formación académica sobre la GAI\_RN centrada en un grupo de multiplicadores. Para su desempeño, es clave contar con la participación del Ministerio de Salud y Protección Social y del Instituto de Evaluación de Tecnologías.

A continuación se presentan los medios y las actividades recomendadas para desarrollar esta estrategia:

### ***Instituciones de Educación Superior como multiplicadoras:***

Las instituciones formadoras de talento humano en salud (medicina, enfermería, especialidades, auditoría en salud, entre otras) se consideran el “medio” más adecuado para que el Ministerio y el Instituto de Evaluación de Tecnologías desarrollen un componente importante de la estrategia de educación; en este proceso, las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y exalumnos.

Actividades propuestas para este medio:

Las actividades que se enumeran a continuación estarán dirigidas las instituciones educativas, las asociaciones de profesionales y sociedades científicas que actuarán como agentes multiplicadores de la GAI\_RN:

- a. Entrega de documento de la GAI\_RN a las diferentes facultades, departamentos o carreras. Estos documentos deben reemplazar el material empleado hasta la fecha o incorporarlo, es decir se debe modificar el currículo, siempre que sea necesario, de medicina, enfermería, nutrición, para asegurar que todos los estudiantes en formación logren el conocimiento y la adecuada utilización de la GAI\_RN.
- b. Página Web interactiva en donde toda la población objetivo y profesionales puedan encontrar fácilmente y de manera permanente todo el material producido de las guías de práctica clínica.
- c. Cursos de formación de multiplicadores de la GAI\_RN, dirigido al grupo que tendrá la responsabilidad de realizar la formación de todos los usuarios directos e indirectos de la GAI. Este curso tendrá carácter teórico-práctico, será desarrollado con la participación de miembros de los equipos que participaron activamente en el proceso de definición de la GAI\_RN. Se sugiere explorar en los grupos de participantes las estrategias metodológicas para realizar esta actividad, con el fin de maximizar el aprendizaje significativo. Con esto se busca generar nodos territoriales que puedan encargarse del proceso educativo en todo el país y de esta forma descentralizar el proceso para facilitar y agilizar la implementación y adopción de la GAI\_RN.
- d. La selección de los integrantes del grupo de multiplicadores tendrá como criterios: experiencia docente, ubicación geográfica que garantice el cubrimiento de todos los posibles usuarios desde su rol como multiplicador, buen manejo de las tecnologías de información y comunicación entre otros. Se sugiere organizar dos grupos para realizar este curso, así:
  - o Profesionales del Ministerio de Salud y Protección Social y de las instituciones involucradas directamente en la adopción de la GAI\_RN, docentes de las universidades

formadoras de profesionales en salud y miembros de las juntas directivas de las asociaciones de profesionales y sociedades científicas.

- Profesionales en salud representantes de las diferentes direcciones territoriales o secretarías departamentales de salud, representantes de instituciones en las cuales se deban adoptar las guías, entre otros. En este grupo se sugiere involucrar a los posibles tutores de las actividades virtuales.
- e. Curso Virtual sobre la GAI\_RN y su aplicación en plataformas de educación virtual (por ejemplo Blackboard) ya establecidas: las plataformas de educación virtual (e-Learning) se consideran una herramienta avanzada de tele-enseñanza que permite la transmisión de audio y video de calidad, así como de diapositivas explicativas.
- Los alumnos, además de recibir la información preestablecida dentro del curso, pueden interactuar en tiempo real con el profesor mediante audio, video o chat. Consta de un sistema de gestión e información de cursos, alumnos, material y contenido desarrollado en un entorno Web (sistema asíncrono) y un sistema multimedia en tiempo real (sistema síncrono); este sistema permite llegar simultáneamente a un número ilimitado de alumnos conectados a la red.
  - El cubrimiento amplio y la flexibilidad convierte a este tipo de cursos en una herramienta indispensable para la educación sobre las guías, pues permitirá que todos los profesionales interesados en el tema puedan acceder a educación especializada sobre el mismo, obviando limitaciones inherentes al desplazamiento y disponibilidad de tiempo.
  - Las universidades también disponen de las plataformas (Blackboard y otras) que se pueden explorar para el desarrollo del curso y la formación de tutores desde los contenidos, así como del manejo de las tecnologías de información y comunicación.
  - Temas sugeridos para cursos de formación en las guías de práctica clínica:
    - Proceso de construcción de las guías de práctica clínica.
    - Importancia de la adopción de las guías de práctica clínica.
    - Proceso para la incorporación de las guías en las dinámicas institucionales.
    - Recomendaciones de cada guía de práctica clínica.
    - Flujogramas para la orientación de la práctica clínica.
  - Se recomienda que con estos talleres se llegue a toda la población objetivo de las guías de práctica clínica y que sean desarrollados en alianza con universidades formadoras

de profesionales en salud. Es importante que dentro del proceso de desarrollo de estos Talleres, se prevea una alternativa resumida del mismo (ponencia/conferencia), con el fin de participar en eventos académicos, foros y encuentros de relevancia para el grupo poblacional objetivo.

### ***Medios de comunicación Interactiva como canales para la educación:***

En la estrategia de educación, los medios interactivos proporcionan información académica sobre las guías de práctica clínica por demanda al público objetivo, e incluyen: el Internet y los programas informáticos presentados en el sitio Web, o como CD interactivo para su uso sin conexión a Internet.

Actividades propuestas para este medio:

- Disponibilidad de documentos de la GAI\_RN en página Web para su estudio como parte de la aplicación de la propuesta de favorecer la libertad de uso, distribución y reproducción de este documento.
- Disponibilidad de la documentación relacionada y de soporte (biblioteca virtual) para la GAI\_RN en la página Web.
- Revista electrónica trimestral sobre las guías de práctica clínica con contenido especializado, con recomendaciones para su aplicación, divulgación y enseñanza.
- CD's o DVD's con todos los documentos mencionados en los anteriores numerales, para su uso sin conexión a Internet.
- Se propone realizar una biblioteca virtual dentro de la página Web de las guías de práctica clínica para descarga de documentos destinados al equipo de trabajo y al público en general. Se debe contar con disponibilidad documentación relacionada y de soporte sobre las guías de práctica clínica. Para garantizar la dinámica de este medio, se requiere la asignación permanente de un grupo de expertos en el tema, que coordine la actividad de actualización y contacto con usuarios para recoger propuestas, estudiarlas y decidir publicación del material; se propone rotar esta responsabilidad entre grupos de profesionales de instituciones, durante un periodo de dos años.
- Se propone realizar una interfase de actualización interna, clasificada por temas y fechas de publicación, que permita que un equipo de trabajo suba documentos de interés para la comunidad de usuarios, a la biblioteca.

Presencia académica en eventos: participación en eventos que estén dirigidos a profesionales pertenecientes al grupo objetivo, por medio de conferencias y talleres. Estos eventos pueden ser



encuentros gremiales, coloquios, simposios y congresos, entre otros, a desarrollarse en todo el territorio nacional.

Conferencias en versiones resumidas para su inclusión en eventos seleccionados dentro de este plan.

Talleres sobre aspectos específicos de las guías de práctica clínica para desarrollar en eventos seleccionados.

#### **Fase 4: monitorización, seguimiento y evaluación (indicadores).**

##### ***Tablero de indicadores de seguimiento (clínico y de gestión) de la implementación de la GAI\_RN:***

En este documento se estima que la implementación de la GAI\_RN supone no sólo que los Profesionales Médicos dispongan de la adherencia suficiente para que la GAI\_RN sea desplegada, para lo cual debe disponerse de indicadores que la identifiquen y la midan, sino que además se disponga de un entorno institucional favorable para que la GAI\_RN sea implementada, para estimar todo lo cual se propone un Tablero General de Indicadores que busca identificar y medir procesos centrales que pueden afectar la implementación de la GAI\_RN.

El Tablero de Indicadores está fundamentado en la metodología contenida en el ***Balanced Score Card***, y propone que la implementación sea seguida en las siguientes perspectivas:

##### ***Perspectivas que aplican para la GAI\_RN:***

1. **Perspectiva Financiera:** la implementación de la GAI\_RN debe estar exigiendo unos esfuerzos financieros institucionales que se espera poder redimir en un período determinado. La redención de los costos atribuibles a la implementación de la GAI\_RN no sólo se espera que sea con recursos financieros frescos obtenidos por la venta de servicios, sino y especialmente, en el ahorro o en la contención de costos que sin la GAI\_RN podría ser poco probable contener.
2. **Perspectiva del Cliente:** la implementación de la GAI\_RN debe permitir que los usuarios directos e indirectos de los servicios de salud, experimenten un cambio traducido en un logro cuando demandan atenciones atribuibles al SDRRNP. Tanto pacientes, como familiares, como las EPS de las que provienen, o de la Autoridad Sanitaria si se trata de no asegurados sin capacidad de pago, deben poder identificar en la implementación de la GAI\_RN una trayectoria

de decisión de la institución y de sus profesionales que es favorablemente diferente cuando se la puede comparar con situaciones en las que no se dispone de GAI\_RN.

3. **Perspectiva de Crecimiento y Aprendizaje:** la implementación de la GAI\_RN debe permitir que los profesionales que las usen, desarrollen capacidades para resolver efectivamente los problemas relacionados con la práctica clínica requerida en casos de SDRRNP, todo lo cual debe también poder traducirse en procesos asistenciales mejorados y efectivos.
4. **Perspectiva Clínica:** corresponde a aspectos específicos clínicos y asistenciales que los expertos han determinado como adecuados para la GAI\_RN:
  - a. **Producción:** identifica el número de eventos o fenómenos que han sido intervenidos con ocasión de la implementación de la GAI\_RN.
  - b. **Productividad:** identifica la participación de cada Profesional en el logro alcanzado con el uso de la GAI\_RN.
  - c. **Calidad:** identifica la forma en que la GAI\_RN logran intervenir eventos adversos atribuibles a la prestación de servicios de salud.

En el **Anexo 3 Tablero Indicadores GAI\_RN**, se identifica la matriz general que se recomienda para el seguimiento a la implementación de la GAI\_RN.

#### ***Sobre la Protección de la Propiedad Intelectual de la GAI\_RN:***

Sin detrimento de las normas nacionales e internacionales aplicables a la Protección de la Propiedad Intelectual, se entiende que la GAI\_RN es propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, y por lo tanto, todos los usuarios de sus contenidos, no podrán hacer uso de este material de manera indiscriminada, sin la correspondiente autorización del Ministerio o de quien éste delegue.

En todos los casos en los que esta GAI\_RN sea utilizada para la gestión de las organizaciones del sector salud en Colombia, deberá hacerse mención tanto de la propiedad sobre los derechos de autor de la que dispone el Ministerio, como de la coautoría de la Universidad de Antioquia representada por el Grupo Desarrollador de la GAI\_RN.

La GAI\_RN es una tecnología al servicio de la sociedad colombiana, y no constituye un documento sujeto de transacciones, por lo tanto, y bajo la gravedad del incumplimiento de las normas nacionales sobre la materia, en ningún caso se autoriza su comercialización.

No está autorizada la reproducción parcial o total de la GAI\_RN, sin la correspondiente autorización del Ministerio de Salud y Protección Social.

Todas las adopciones o adaptaciones que los usuarios se encuentren en capacidad de producir en relación con la GAI\_RN, deberán otorgar los créditos de autoría y co-autoría tanto al Ministerio de Salud y Protección Social, como al Grupo Desarrollador de la Universidad de Antioquia.

## Bibliografía recomendada:

1. Banta, D.H.: "Health Care Technology as a Policy issue", *Health Policy*, 30 (1994) 1-20.
2. Ministerio de la Protección Social. Manual de acreditación en salud, ambulatorio y hospitalario. Versión 03 Bogotá, Colombia. Octubre de 2011.
3. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE. (2012). Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica – Sector Servicios. Bogotá D.C.: DANE.
4. National Institute of Clinical Studies. Identifying barriers to evidence uptake. Melbourne: NICS; 2006.
5. Davis D, Goldman J, Palda VA. Handbook on Clinical Practice Guidelines. Ottawa: Canadian Medical Association; 2007.
6. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC medical informatics and decision making* 2005;5:23.
7. Sánchez R, Ortiz N, Vargas D, Ardila E. Evaluación de actitudes frente a las guías de práctica clínica en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia* 2004;52(4).
8. Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J, O'Brien MA. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2007(1):CD000125.
9. Althabe F, Buekens P, Bergel E, et al. A behavioral intervention to improve obstetrical care. *The New England journal of medicine* 2008;358(18):1929-40.
10. Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC medical informatics and decision making* 2008;8:38.
11. Grimshaw et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment* 2004;8(6). Disponible en: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ806.shtml> (última consulta realizada el 12-12-2009).
12. Tugwell P, Robinson V, Grimshaw J, Santesso N. Systematic reviews and knowledge translation. *Bulletin of the World Health Organization* 2006;84(8):643-51.
13. Costa Ribas C; Etxeberria, Gonzalez C. Diseminación e Implementación de una GPC. *Guías Clínicas* 2005; 5 Supl 1:2. (Fisterra). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/FMC/implementacion.asp> (última consulta realizada el 12-12-2009).
14. Thorsen T. Mäkelä M. Changing Professional Practice (CPP): Theory and Practice of Clinical Guidelines Implementation. Disponible en:

<http://www.dsi.dk/projects/cpp/Monograph/DSI9905.pdf> (última consulta realizada el 12-12-2009).

15. Dodgson, M. The management of technological innovation. An international and strategic approach, Oxford University Press. Oxford. 2000.
16. Tidd, J. From Knowledge Management to Strategic Competence. Measuring Technological, Market and Organisational Innovation. Imperial College Press. Second Edition. London. 2006. 437 p.
17. López G., C. (2011). Metodología de Medición de Capacidades de Innovación. Informe Tesis, Medellín.

## Anexo 1. Tabla Resumen de Fases y Estrategias de Implementación de la GAI\_RN.

<b>Líneas de Actuación</b>	1. Acceso fácil y permanente a la información.	2. Educación permanente centrada en multiplicadores con el fin de favorecer la difusión entre los miembros del grupo objetivo, para que puedan transmitir esta información a toda la población objetivo del plan de implementación.	3. Divulgación y difusión permanentes, proporcionando a los grupos multiplicadores herramientas para divulgación, aplicación y enseñanza de las GAI.	4. Rectoría del Sistema a cargo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), promoviendo e impulsando la adopción de las GAI.	5. Coordinación intersectorial para aplicación y divulgación de las GAI, con participación de las Instituciones de Educación Superior.
<b>Grupos de interés</b>	1. Usuarios directos de las GAI: profesionales de las áreas asistenciales, para quienes la guía de implementación debe garantizarles actividades que abarquen los niveles de difusión, diseminación y capacitación.		2. Usuarios indirectos de las GAI: profesionales de áreas no asistenciales, relacionados con salud, que trabajan temas de salud en general. La guía de implementación debe brindarles información para usar adecuadamente la información contenida en las GAI, en el contexto de la salud, la economía, la política, y la administración.		
<b>Fases</b>	1. Alistamiento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Definición de un equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en el trabajo de GAI y con la especificidad necesaria en el tema de cada guía que facilite el proceso de capacitación y formación a los profesionales para su adopción.</li> <li>b. Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación con el fin de enfocar los esfuerzos de implementación, y de asistencia técnica.</li> </ul>			
	2. Difusión y diseminación.	Localización de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Identificación de las agremiaciones más destacadas en el ámbito nacional</li> <li>b. Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones de las GAI.</li> <li>c. Invitación directa y especial al lanzamiento de las guías, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones.</li> <li>d. Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación.</li> <li>e. Identificación de las Instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de las guías.</li> <li>f. Utilización de los medios de comunicación físicos y virtuales existentes en las instituciones educativas y de salud, sociedades científicas o agremiaciones, para difundir la información de las GAI y la importancia de su adopción.</li> <li>g. Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo.</li> <li>h. Énfasis en comunicación interactiva como medios <i>off line</i> y <i>on line</i>.</li> </ul>		
	3. Formación y Capacitación.	Dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las GAI.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. El MSPS será el encargado de la estrategia de educación centrada en multiplicadores.</li> <li>b. Instituciones educativas como multiplicadoras; en este proceso las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los</li> </ul>		

			<p>asociados y exalumnos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. Cursos de formación de multiplicadores de las GAI.</li> <li>d. Cursos virtuales sobre GAI.</li> <li>e. Uso de medios de comunicación interactiva como pagina web, biblioteca virtual, boletines virtuales, revistas electrónicas, interfase de actualización interna, presencia en eventos académicos.</li> </ul>
	4. Monitorización, seguimiento y evaluación.	A través de los Tableros de Indicadores de Gestión y Resultados.	
	5. Socialización de los resultados.	Rendición de cuentas del proceso de implementación de las GAI.	

## Anexo 2. Matriz de capacidades de la organización para la Implementación de la GAI-RN<sup>3</sup>

### 1. Introducción

Este anexo contiene una propuesta de matriz de medición de capacidades de innovación que se recomienda aplicar como parte de los procesos de implementación de las GAI en general, y de la GAI-RN en particular. El documento describe los conceptos básicos de capacidad para innovar, desarrolla una matriz para incorporar variables provenientes de la Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica en el Sector Servicios (EDITS-III) del DANE, y establece los criterios para valorar las capacidades de innovación de una organización que está interesada en implementar una GAI en el actual SGSSS.

### 2. El concepto de capacidad en la organización

Las capacidades organizacionales se construyen con base en las competencias técnicas y económicas que posee la organización. Estas capacidades se desarrollan para que la organización cumpla con la actividad económica en la cual se desempeña, dando lugar a mejoras en su desempeño económico. Por su puesto, ese conjunto de capacidades deben estar dispuestas para que la organización enfrente retos como la creación de nuevos productos. Aparece entonces el concepto de capacidad dinámica, definida como la habilidad que posee una firma para integrar, construir y reconfigurar interna y externamente competencias para el direccionamiento en ambientes cambiantes (1), un concepto similar propone que la capacidad organizacional y la estrategia está en la organización, para que las directivas gestionen los nuevos activos productivos en mercados de cambio (2).

Algunos autores asocian las capacidades dinámicas a las rutinas (3), proponiendo que estas están inmersas en las rutinas de los procesos organizacionales encaminadas al cambio. Por su parte Adler y colaboradores, 1999 (4), define a las capacidades dinámicas como las meta-rutinas que logran cambiar las existentes, y por tanto logran sistematizar el proceso creativo. El carácter de la rutina, dentro de las capacidades dinámicas, implica que las organizaciones desarrollen experiencia, gradualmente inmersa en la rutina, para el desarrollo de las capacidades, los costos asociados a esto tienden a decrecer en el tiempo (5). Las capacidades dinámicas pueden, por tanto, hacer organizaciones más eficientes en su capacidad para generar la “rutinización” de actividades, lo que se constituye en uno de los aspectos más importantes para que la organización disponga de una ventaja competitiva (6).

---

<sup>3</sup> Este anexo contiene una adaptación de algunos de los contenidos del documento *Desarrollo de una metodología de evaluación de capacidades de innovación* elaborado por Cristina López G. de la Universidad Nacional de Colombia, (inédito).



Para la organización innovadora, el desarrollo de ese conjunto de capacidades dinámicas le llevará a adoptar funciones y retos necesarios en una estrategia orientada hacia la innovación, que permita la obtención de ventajas competitivas temporales, tal como lo impone un ambiente que es cambiante y que no permitirá disponer de fórmulas seguras, pero que sí permitirá responder ante las crisis con mayor acierto y flexibilidad. Puede suponerse entonces que un mejor y acertado desarrollo de las capacidades dinámicas conducirá a un mejor desempeño innovador.

El concepto de capacidad innovadora está asociado a la capacidad de I+D de la empresa, pero sin lugar a dudas esta ha de ser complementada por competencias adicionales necesarias que deben desarrollarse en áreas funcionales y de gestión en la organización. Se describe a continuación un grupo de capacidades necesarias en la organización, algunas construidas por medio de una auditoría tecnológica para la industria, que se desarrolló en Beijing, China (7) y adaptadas a esta Guía:

- **Capacidad de dirección estratégica:** capacidad para formular e implementar de manera adecuada las estrategias que requiere la organización, incluyendo aquellas estrategias o componentes que sean necesarias para construir una organización innovadora.
- **Capacidad de I+D:** capacidad para generar ideas, gestionar el portafolio de proyectos de I+D+i, y proteger, valorar, negociar y contratar tecnología.
- **Capacidad de producción:** capacidad para implementar las innovaciones en los procesos productivos que satisfacen las necesidades del mercado.
- **Capacidad de mercadeo:** capacidad para publicitar y realizar el valor de las innovaciones con base en el entendimiento de las necesidades de los grupos de interés y las exigencias de la RSE.
- **Capacidad de aprendizaje organizacional:** capacidad para gestionar el conocimiento que proviene del ambiente circundante y construir una organización que aprende.
- **Capacidad de gestión de recursos:** capacidad para identificar, adquirir y asignar apropiadamente los recursos (capital, experiencia y tecnología a los procesos) necesarios para innovar.
- **Capacidad de relacionamiento:** habilidad para insertarse en los sistemas de innovación de diferente orden (internacional, nacional, regional y sectorial), bajo los criterios definidos por la estrategia empresarial y la RSE.

### 3. Definición del modelo de evaluación

Usando la técnica de construcción de *diagramas de afinidad* se identifican los factores más relevantes que explican el problema al que se desea dar solución: la evaluación de las capacidades organizacionales para la innovación en empresas del sector salud interesadas en implementar GAI. Las

capacidades que se incorporarán en la matriz corresponden a las desarrolladas en la investigación de Yam et al (7), a las que se ha incorporado la capacidad de relacionamiento.

Son varias las referencias en las que es posible identificar las variables clave para evaluar la capacidad de las organizaciones para generar innovaciones; en esta propuesta, se hace una compilación de variables provenientes de las siguientes fuentes principales: el Manual de Oslo de la OCDE, la familia de normas UNE 166000, la política de fomento a la investigación y la innovación de Colombia, y la Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica-Sector Servicios del DANE.

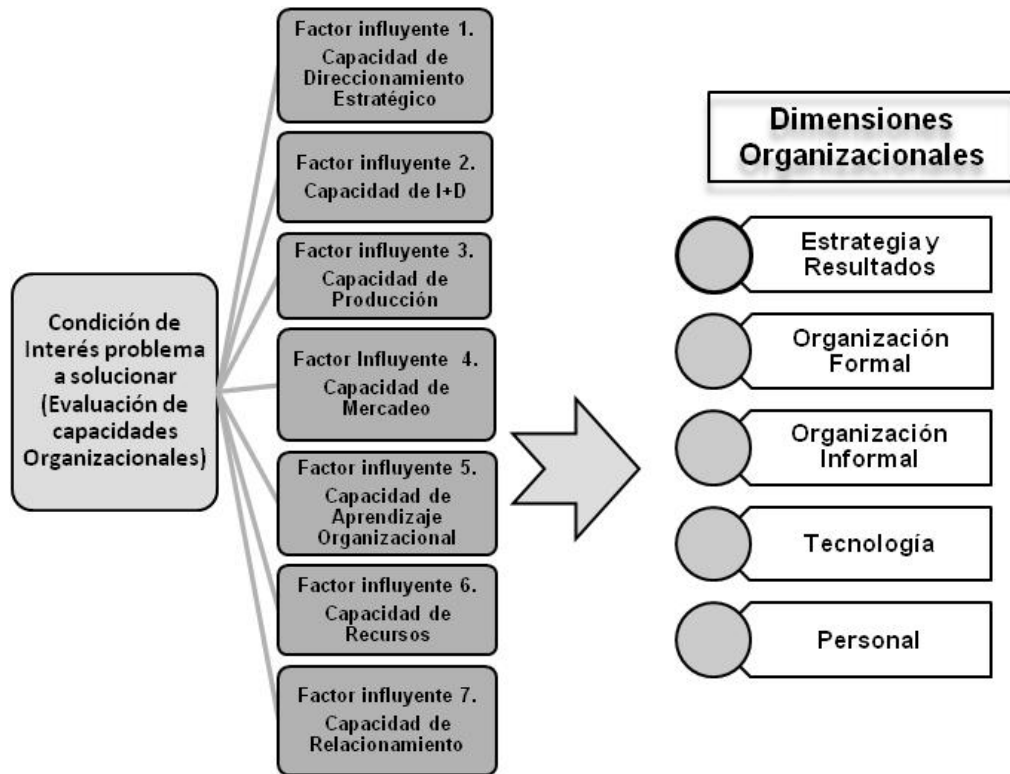
Las variables clave de evaluación se han agrupado como se muestra en la Tabla 1, y en esta propuesta serán tratadas como capacidades que debe poseer y desarrollar la organización para poder llevar a cabo la tarea innovadora.

**Tabla 1. Capacidades de Innovación**

Capacidad	Propuesta Implementación GAI-RN	Manual de la OCDE	UNE 166000	La EDIT III
Direccionamiento estratégico	X	X	X	X
Investigación y desarrollo	X	X	X	X
Producción	X	X	X	X
Mercadeo	X	X	X	X
Aprendizaje organizacional	X	X		X
Gestión de recursos	X	X	X	X
Relacionamiento	X	X		

Fuente: Yam y colaboradores, 2004 (7) Con la integración de propuestas organizacionales, especialmente la de Nadler y Tushman, 1997 (8) se construye un diagrama de afinidad que conduce a la selección de variables y relaciones para la selección del modelo como se describe en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de afinidad para la construcción del modelo conceptual



Fuente: Esta figura se ha tomado del documento *Desarrollo de una metodología de evaluación de capacidades de innovación* elaborado por Cristina López G. de la Universidad Nacional de Colombia, (inédito). (9)

Las variables clave se han incorporado en una matriz de relaciones entre *capacidades de innovación* y *dimensiones organizacionales* (Tabla 2), las que se identifican con el apoyo de un cuestionario dirigido a las personas involucradas en la organización en la gestión relacionada con la implementación de la GAI-RN (Anexo 2a).

Las evidencias obtenidas sobre capacidades, se valoran de acuerdo con la propuesta de evaluación de madurez de capacidades BMP (Business Process Management (10)) (Anexo 2b); el Anexo 2b describe las cinco etapas de madurez en un esfuerzo por diferenciar los diferentes niveles de sofisticación de una iniciativa BPM (11).

En la Tabla 3 se resumen, para cada dimensión, los contenidos que identifican en las organizaciones el estado de madurez de sus capacidades de innovación.

Resultado final del ejercicio: matriz de capacidades organizacionales de innovación identificadas

Tabla 2. Matriz de relación entre capacidades de innovación y dimensiones organizaciones								
Capacidades de innovación (adaptado de Yam y colaboradores, 2004 [7])								
	Capacidad	Capacidad de dirección estratégica	Capacidad de I+D	Capacidad de producción	Capacidad de mercadeo	Capacidad de aprendizaje organizacional	Capacidad de gestión de recursos	Capacidad de relacionamiento
<b>Dimensión</b>	<b>Descripción</b>	Capacidad para formular e implementar de manera adecuada las estrategias que requiere la organización, incluyendo aquellas estrategias o componentes de las mismas que sean necesarias para construir una organización innovadora	Capacidad para generar ideas; gestionar el portafolio de proyectos de I+D+i; y proteger, valorar, negociar y contratar tecnología	Capacidad para implementar las innovaciones en los procesos productivos	Capacidad para publicitar y realizar el valor de las innovaciones con base en el entendimiento de las necesidades de los grupos de interés y las exigencias de la RSE	Capacidad para gestionar el conocimiento y construir una organización que aprende	Capacidad para identificar, adquirir y asignar apropiadamente los recursos necesarios para innovar	Habilidad para insertarse en los sistemas de innovación de diferente orden (internacional, nacional, regional y sectorial), bajo los criterios definidos por la estrategia empresarial y la RSE
<b>Dimensiones de la Empresa</b> (adaptado de Nadler y Tushman, 1997 [8])	<b>Estrategia y resultados</b>	Lineamientos de política y estrategia. Medición y evaluación de resultados						
	<b>Organización formal</b>	Agrupamiento y estructura formal de relaciones jerárquicas. Cumplimiento de normas técnicas y de gestión. Sistemas de comunicación, coordinación e integración. Ambiente físico.	<p><b>El modelo matricial</b> se valida a través de un cuestionario que posee preguntas clave en cada una de las entradas de la matriz. El cuestionario indaga por el enfoque, el despliegue, el seguimiento y el mejoramiento para cada capacidad y en cada dimensión, además se cuantifica con la métrica adaptada del CMM (<i>Capability Maturity Model</i>) para el proceso de innovación.</p> <p>Tomar en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La familia de Normas UNE 166000, de las cuales algunas se han</li> </ul>					

		Sistema de selección, rotación, capacitación y evaluación de personal. Esquemas de reconocimiento e incentivo		implementado en Colombia mediante la inserción de las Normas Técnicas Colombianas 5800, 5801 y 5802 de ICONTEC.					
	<b>Organización informal</b>	Estilo de gerencia y prácticas de la administración. Cultura organizacional. Relaciones interpersonales e interdepartamentales. Roles y arreglos de trabajo informales. Normas sociales.							
	<b>Tecnología</b>	Tecnologías de proceso, máquinas y equipos para transformar las entradas en salidas. Herramientas y métodos de trabajo.							
	<b>Personal</b>	Conocimiento, experiencia y habilidades requeridas. Necesidades y preferencias. Expectativas de reconocimiento e incentivo.							

Tabla 3. Matriz de evaluación de madurez de capacidades según tipo de dimensión organizacional

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
<p><b>Estrategia y resultados.</b> Lineamientos de política y estrategia. Medición y evaluación de resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acercamientos /aproximaciones/ propuestas <i>ad-hoc</i>, que proponen una estrategia corporativa que se oriente hacia la innovación</li> <li>• Esfuerzos individuales (IT o negocios)</li> <li>• Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidadas y diversas para una propuesta estratégica</li> <li>• Alcance limitado de las iniciativas para la estrategia de innovación que potencian la capacidad</li> <li>• Involucramiento mínimo de empleados en la estrategia de innovación</li> <li>• Poca dependencia en experticia externa para lineamientos estratégicos</li> <li>• Altos niveles de intervenciones manuales y métodos alternativos (rodeos) en el direccionamiento estratégico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunos procesos documentados que muestran el direccionamiento estratégico en relación con la capacidad</li> <li>• Reconocimiento de la importancia de la innovación organizacional para potenciar la capacidad</li> <li>• Mayor involucramiento de ejecutivos y altos directivos en la propuesta estratégica para la innovación</li> <li>• Un propósito principal para explorar la innovación como estrategia</li> <li>• Uso extensivo de modelamiento de procesos simples con mejoras simples aplicables a la construcción de una estrategia corporativa</li> <li>• Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes aplicables a la construcción de la estrategia</li> <li>• Mayor dependencia en experticia externa para la construcción de la estrategia y la obtención de resultados para potenciar la capacidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del ciclo de vida de la estrategia</li> <li>• Uso de herramientas complejas (Ej.: modelamientos dinámicos, aplicaciones <i>server-based</i> [basadas en el servidor], múltiples usuarios distribuidos) para el desarrollo organizacional que potencie la capacidad</li> <li>• Una combinación de diferentes métodos y herramientas para la construcción y consolidación de planteamientos estratégicos para potenciar la capacidad</li> <li>• Propuestas estratégicas hacia la innovación que nacen en la organización</li> <li>• Un mayor uso de la tecnología para apoyar el desarrollo organizacional (Ej.: disponibilidad de participar con ideas hacia direccionamiento a través de un sitio intranet)</li> <li>• Sesiones de capacitación en formal y comprehensiva para el proceso de construcción de una estrategia innovadora para potenciar la capacidad</li> <li>• Menor dependencia en expertos externos en la construcción de la estratégica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una instancia a cargo del despliegue estratégico y asimilación de la estrategia, que vigila el cumplimiento de alcances previstos</li> <li>• Una exploración de métodos y tecnologías de control de implementación de estrategia</li> <li>• Una unión de TI con perspectivas estratégicas (TICs al servicio del cumplimiento de políticas de innovación)</li> <li>• Cargos formales y asignados para la implementación de la estrategia</li> <li>• Métodos y tecnologías ampliamente aceptados para la construcción, implementación y ejecución de la estrategia de innovación</li> <li>• Propósitos de desarrollo estratégico integrados</li> <li>• Orientación a la innovación como un componente obligatorio de la estrategia corporativa</li> <li>• Extensión y consolidación continua de iniciativas estratégicas</li> <li>• Dependencia mínima en expertos externos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La estrategia de innovación corporativa es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente</li> <li>• Una aproximación en toda la organización al proceso de innovación que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas</li> <li>• Gestión del ciclo de vida completo de la estrategia de innovación</li> <li>• Una instancia a cargo de la consolidación de la estrategia innovadora, que reduce su tamaño a medida que el desarrollo organizacional se convierte en algo inherente a la forma de hacer negocios</li> </ul>

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara una del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
<p><b>ORGANIZACIÓN FORMAL.</b> Agrupamiento y estructura formal de relaciones jerárquicas. Cumplimiento de normas técnicas y de gestión. Sistemas de comunicación, coordinación e integración. Ambiente físico. Sistema de selección, rotación, capacitación y evaluación de personal. Esquemas de reconocimiento e incentivo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acercamientos / aproximaciones / propuestas <i>ad-hoc</i> para el desarrollo organizacional que potencie la capacidad</li> <li>• Esfuerzos individuales para el desarrollo organizacional</li> <li>Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidadas y diversas para el desarrollo organizacional</li> <li>• Alcance limitado de las iniciativas de innovación organizacional que potencian la capacidad</li> <li>• Involucramiento mínimo de empleados en el desarrollo organizacional</li> <li>• Poca dependencia en experticia externa sobre desarrollo organizacional</li> <li>• Altos niveles de intervenciones manuales y métodos alternativos (rodeos) en la gestión del desarrollo organizacional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunos procesos documentados que muestran el desarrollo organizacional en relación con la capacidad</li> <li>• Reconocimiento de la importancia de la innovación organizacional para potenciar la capacidad</li> <li>• Mayor involucramiento de ejecutivos y altos directivos en el desarrollo organizacional</li> <li>• Un propósito principal para explorar la innovación organizacional</li> <li>• Uso extensivo de modelamiento de procesos simples con mejoras simples aplicables al desarrollo organizacional</li> <li>• Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes aplicables al desarrollo organizacional</li> <li>• Mayor dependencia en experticia externa sobre desarrollo organizacional para potenciar la capacidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del ciclo de vida del desarrollo organizacional</li> <li>• Uso de herramientas complejas (Ej.: modelamientos dinámicos, aplicaciones <i>server-based</i> [basadas en el servidor], múltiples usuarios distribuidos) para el desarrollo organizacional que potencie la capacidad</li> <li>• Una combinación de diferentes métodos y herramientas de desarrollo organizacional para potenciar la capacidad</li> <li>• Propuestas organizacionales que surgen desde la organización</li> <li>• Un mayor uso de la tecnología para apoyar el desarrollo organizacional (Ej.: disponibilidad de trabajos por proyectos de un sitio intranet)</li> <li>• Sesiones de capacitación formal y comprehensiva para los desarrollos organizacionales utilizados para potenciar la capacidad</li> <li>• Menor dependencia en expertos externos en desarrollo organizacional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una instancia a cargo del desarrollo organizacional que vigila el cumplimiento de los estándares establecidos</li> <li>• Una exploración de métodos y tecnologías de control del desarrollo organizacional</li> <li>• Una unión de TI con perspectivas de negocios en desarrollo organizacional (TIC al servicio del desarrollo organizacional)</li> <li>• Cargos formales y asignados para el desarrollo organizacional</li> <li>• Métodos y tecnologías ampliamente aceptados para el desarrollo organizacional</li> <li>• Propósitos de desarrollo organizacional integrados</li> <li>• Orientación a la innovación como un componente obligatorio del desarrollo organizacional</li> <li>• Extensión y consolidación continua de iniciativas de desarrollo organizacional</li> <li>• Dependencia mínima en expertos externos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El desarrollo organizacional es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente.</li> <li>• Una aproximación en toda la organización al proceso de desarrollo organizacional que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas</li> <li>• Gestión del ciclo de vida completo del desarrollo organizacional</li> <li>• Una instancia a cargo del desarrollo organizacional, que reduce su tamaño a medida que el desarrollo organizacional se convierte en algo inherente a la forma de hacer negocios</li> </ul>

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara una del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
<b>Organización informal.</b> Estilo de gerencia y prácticas de la administración Cultura organizacional Relaciones interpersonales e interdepartamentales Roles y arreglos de trabajo informales Normas sociales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesos de selección en la compañía son indiferentes la alineación de la estrategia organizacional con las expectativas personales del empleado.</li> <li>• Esfuerzos individuales por participar en la construcción de mejoras en la organización</li> <li>• No existen espacios para el debate o exponer posiciones</li> <li>• Compartir el conocimiento no es un elemento normativo</li> <li>• La interdisciplinariedad de los equipos no se valora como un elemento substancial para los proyectos</li> <li>• Hay indiferencia frente a los errores</li> <li>• No se contempla la casualidad como una fuente de conocimiento nuevo</li> </ul>	<p>Acercamientos /aproximaciones/ propuestas <i>Ad-hoc</i>, que vinculan la estrategia organizacional con las expectativas personales del empleado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participar en las construcción de mejoras está abierto para todos aquellos que deseen hacerlo</li> <li>• Los espacios para el debate o exponer posiciones son esporádicos</li> <li>• Compartir el conocimiento es considerado una buena práctica</li> <li>• La interdisciplinariedad de los equipos se considera solo cuando es necesario</li> <li>• Ocasionalmente se busca la causa paliativa de los errores</li> <li>• Ante un elemento casual de nuevo conocimiento se le estudia la viabilidad de convertirlo en un proyecto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La alineación de la estrategia organizacional con las expectativas personales del empleado son consideradas como necesarias para un mejor desempeño laboral</li> <li>• Participar en la construcción de mejoras en un proceso que involucra a todo el personal que sea necesario</li> <li>• Los espacios para el debate o exponer posiciones son una práctica común en la organización, aunque no estén reglamentados</li> <li>• El conocimiento se participa porque es una necesidad compartida</li> <li>• El trabajo en equipo se hace buscando la interdisciplinariedad que complementa saberes</li> <li>• Proactividad de los empelados para la solución de los errores</li> <li>• Ante un elemento casual de nuevo conocimiento, se tiene como política formular una propuesta de implementación para que sea analizada por los directivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las expectativas personales de los empleados alimentan la estrategia organizacional</li> <li>• La mejora continua es un principio corporativo, los empelados lo asumen como su quehacer</li> <li>• El debate y la exposición de opiniones son valorados como elementos que aportan a la innovación al interior de la organización</li> <li>• Los empelados son autónomos para compartir información y conocimientos que será útil para otros en la organización</li> <li>• La conformación de equipos multidisciplinares se genera por iniciativa propia de los empelados</li> <li>• Se hacen construcciones colectivas para la solución de los errores</li> <li>• Ante un elemento casual de nuevo conocimiento, los empleados gozan de autonomía y recursos para presentar la propuesta ante las directivas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para los empleados la estrategia corporativa se complementa con su proyecto de vida</li> <li>• Las intervenciones de los empleados son fuentes de mejora y viceversa</li> <li>• El debate y la exposición de opiniones son prácticas comunes en la organización si se trata de generar ideas</li> <li>• Los empelados comparten conocimientos e información que generan realimentación a los procesos de innovación en la organización</li> <li>• Adquirir competencias nuevas al interior es una práctica en la organización que se genera a partir de los equipos interdisciplinares</li> <li>• Se socializan las soluciones</li> <li>• Se promueve la causalidad como elemento de nuevo conocimiento</li> </ul>



Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara una del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
<p><b>TECNOLOGÍA.</b> Tecnologías de proceso, máquinas y equipos para transformar las entradas en salidas Herramientas y métodos de trabajo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acercamientos / aproximaciones / propuestas <i>ad-hoc</i> para gestionar y aplicar las tecnologías que potencien la capacidad</li> <li>• Esfuerzos individuales para la gestión y aplicación de tecnología</li> <li>• Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidadas y diversas para la gestión y aplicación de tecnología</li> <li>• Alcance limitado de las iniciativas de innovación de las tecnologías que potencian la capacidad</li> <li>• Involucramiento mínimo de empleados en la gestión y utilización de tecnologías</li> <li>• Poca dependencia en experticia externa sobre las tecnologías utilizables en la potenciación de la capacidad</li> <li>• Altos niveles de intervenciones manuales y métodos alternativos (rodeos) para explorar tecnologías</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunos procesos documentados que muestran la gestión y aplicación de tecnologías para potenciar la capacidad</li> <li>• Reconocimiento de la importancia de la innovación de las tecnologías que potencian la capacidad</li> <li>• Mayor involucramiento de ejecutivos y altos directivos en la gestión y aplicación de tecnologías</li> <li>• Un propósito principal para explorar la innovación de las tecnologías</li> <li>• Uso extensivo de modelamiento de procesos simples con mejoras simples aplicables a la gestión y aplicación de tecnologías</li> <li>• Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes aplicables a la gestión y aplicación de tecnologías</li> <li>• Mayor dependencia en experticia externa sobre las tecnologías utilizables en la potenciación de la capacidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del ciclo de vida del Sistema de Gestión de Innovación</li> <li>• Uso de herramientas complejas (Ej.: modelamientos dinámicos, aplicaciones <i>server-based</i> [basadas en el servidor], múltiples usuarios distribuidos) para la gestión y aplicación de las tecnologías para potenciar la capacidad</li> <li>• Algunos desarrollos propios de tecnologías.</li> <li>• Una combinación de diferentes métodos y herramientas de gestión de la tecnología para potenciar la capacidad</li> <li>• Un mayor uso de la tecnología para llevar y desplegar el proceso y sus procedimientos (Ej.: disponibilidad de diseños de procesos a través de un sitio intranet)</li> <li>• Sesiones de capacitación formal y comprehensiva para la innovación de las tecnologías utilizadas para potenciar la capacidad</li> <li>• Menor dependencia en expertos externos en las tecnologías utilizadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una instancia a cargo de la gestión de tecnología que vigila el cumplimiento de los estándares establecidos para las tecnologías.</li> <li>• Una exploración de métodos y tecnologías de control de la gestión y aplicación de la tecnología</li> <li>• Una unión de TI con perspectivas de negocios en gestión de tecnología (TIC al servicio de la gestión de tecnología)</li> <li>• Cargos formales y asignados para la de gestión de tecnología</li> <li>• Métodos y tecnologías ampliamente aceptados</li> <li>• Propósitos de gestión de tecnología integrados</li> <li>• Orientación a la innovación como un componente obligatorio de la gestión de tecnología</li> <li>• Extensión y consolidación continua de iniciativas de gestión de tecnología</li> <li>• Dependencia mínima en expertos externos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La gestión de tecnología es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente</li> <li>• Gestión dinámica del cambio y de riesgos</li> <li>• Una aproximación en toda la organización al proceso de gestión de tecnología que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas</li> <li>• Gestión del ciclo de vida completo de la gestión de tecnología</li> <li>• Una instancia a cargo de la gestión de tecnología que reduce su tamaño a medida que la gestión de tecnología orientada se convierte en algo inherente a la forma de hacer negocios</li> </ul>

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara una del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
<p><b>PERSONAL.</b> Conocimiento, experiencia y habilidades requeridas Necesidades y preferencias Expectativas de reconocimiento e incentivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acercamientos/ aproximaciones/ propuestas <i>ad-hoc</i> para la gestión del recurso humano</li> <li>• Esfuerzos individuales en la gestión de personal</li> <li>• Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidados y diversas, para la administración del personal</li> <li>• Alcance limitado de las iniciativas del personal para la innovación</li> <li>• Involucramiento mínimo de empleados para la gestión del personal</li> <li>• Poca dependencia en experticia externa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunos procesos de gestión de recurso humano documentados</li> <li>• Reconocimiento de la importancia del recurso humano para la innovación</li> <li>• Mayor involucramiento de ejecutivos y altos directivos para la gestión del personal</li> <li>• Un propósito principal para explorar la innovación, a través de la gestión del personal</li> <li>• Uso extensivo de modelamiento de procesos simples con mejoras simples aplicables a la gestión del personal</li> <li>• Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes a la gestión del personal</li> <li>• Mayor dependencia en experticia externa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del ciclo de vida del Sistema de Gestión de Innovación</li> <li>• Aplicación a formación de alto nivel</li> <li>• Una combinación de diferentes métodos y herramientas. (<i>coaching</i>, entrenamiento)</li> <li>• Un mayor uso de la tecnología para llevar y desplegar el proceso y sus procedimientos (Ej.: disponibilidad de diseños de perfiles a través de un sitio intranet)</li> <li>• Sesiones de capacitación formal y comprehensiva para el personal, para potenciar las capacidades</li> <li>• Menor dependencia en expertos externos para la gestión del personal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una instancia a cargo del seguimiento al cumplimiento de los estándares establecidos para la gestión del personal hacia la innovación</li> <li>• Una exploración de métodos y tecnologías para la gestión de las competencias</li> <li>• Una unión de TI con perspectivas de negocios en gestión del personal (TIC al servicio de la gestión de tecnología)</li> <li>• Cargos formales y asignados para la de Gestión de innovación</li> <li>• Métodos y tecnologías ampliamente aceptados</li> <li>• Propósitos integrados de Gestión del personal</li> <li>• Orientación en innovación como un componente obligatorio de la gestión del personal</li> <li>• Extensión y consolidación continua de iniciativas de gestión del personal</li> <li>• Dependencia mínima en expertos externos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La Gestión del personal es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente</li> <li>• Una aproximación en toda la organización al proceso de gestión del personal que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas</li> <li>• Gestión del ciclo de vida de la Gestión del personal</li> <li>• Una instancia a cargo de la Gestión de personal que reduce su tamaño a medida que esta está orientada se convierte en algo inherente a la forma de hacer negocios</li> </ul>

## Anexo 2a. Guía de entrevista para identificación de capacidades de innovación

### Cuestionario guía para entrevistas

#### Ficha técnica de la empresa

##### Identificación corporativa

Nombre de la empresa o razón social	
NIT	
Dirección	
Municipio	
Teléfono	
Fax	
Correo electrónico corporativo	

##### Identificación del representante legal

Nombre	
Dirección	
Municipio	
Teléfono	
Fax	
Correo electrónico corporativo	

##### Identificación de la persona de contacto para el proceso

Nombre	
Dirección	
Municipio	
Teléfono	
Fax	
Correo electrónico corporativo	

##### Tamaño de la empresa

Tamaño	Activos totales	Número de trabajadores	
Grande	Mayor que 30 000 SMMLV	Más que 200	
Mediana	Entre 5 001 a 30 000 SMMLV	Entre 51 y 200	
Pequeña	Entre 501 a 5 000 SMMLV	Entre 11 y 50	
Micro	Inferior a 500 SMMLV	Hasta 10	

##### Alcance del mercado

Nacional		Regional		Internacional	
----------	--	----------	--	---------------	--

Relación de certificaciones y reconocimientos obtenidos

Salud ocupacional y seguridad industrial	
Medio ambiente	
Disposiciones de producto	
Disposiciones financieras	
De calidad	
De responsabilidad social empresarial	
Otras	

**Cuestionario**

<b>Dimensión</b>	<b>Capacidad de dirección estratégica</b>
<b>Estrategia y resultados</b>	<p>¿Hay claridad en la definición de estrategias innovadoras?</p> <p>¿Hay un proceso estructurado de establecimiento de estrategias innovadoras?</p> <p>¿Hay resultados positivos de estrategias innovadoras?</p>
<b>Organización formal</b>	<p>¿Cuál es el esquema de despliegue de estrategias a todos los niveles de la organización?</p> <p>¿Cómo la estructura actual soporta el desarrollo de la planeación estratégica?</p> <p>¿Qué dependencias están involucradas formalmente en la formulación y despliegue de la estrategia de innovación?</p>
<b>Organización informal</b>	<p>¿Cuáles son los valores que la organización viene posicionando que facilitan la innovación?</p> <p>¿Qué hace la dirección para incentivar el desarrollo de productos e innovación con el personal?</p> <p>¿Cómo las estrategias de innovación han permeado la cultura organizacional?</p> <p>¿Cuál es el nivel de compromiso de los distintos niveles de la organización con las estrategias de innovación?</p>
<b>Tecnología</b>	<p>¿Con qué tecnología se cuenta para hacer el análisis estratégico?</p> <p>¿Cómo se implementa esta tecnología?</p> <p>¿Qué resultados se han obtenido de esta implementación de tecnología?</p>
<b>Personal</b>	<p>¿Cuál es el enfoque sobre la participación de las personas en el direccionamiento de la organización?</p> <p>¿Cómo participan las personas en el direccionamiento estratégico de la empresa? Y ¿Qué resultados se tienen?</p> <p>Tipo de liderazgo que revela la alta dirección de la empresa</p> <p>Formación, experiencia de quienes definen la estrategia</p>

<b>Dimensión</b>	<b>Capacidad de I+D</b>
<b>Estrategia y resultados</b>	<p>¿Existen estrategias claras de I+D en la organización? ¿Cuáles son?</p> <p>¿Cuál es el nivel de implementación?</p> <p>¿Cuáles son los resultados más importantes de esta estrategia?</p>
<b>Organización formal</b>	<p>¿Está formalmente constituida el área de I+D (o similar)? ¿Cuál es su misión?</p> <p>¿Hay un plan de desarrollo estructurado?</p> <p>¿Hay instancias formales de coordinación? ¿Cuál es su composición y qué tipo de decisiones toman?</p> <p>¿Cómo funcionan los esquemas institucionales de reconocimiento y motivación de la creatividad, la inventiva y la innovación?</p>
<b>Organización informal</b>	<p>¿Cómo reciben los jefes las propuestas e iniciativas de los empleados y trabajadores?</p> <p>¿Qué sucede cuando una iniciativa fracasa? Ejemplos</p> <p>¿Qué comportamientos de los jefes evidencian su compromiso con la I+D+i?</p> <p>¿Cómo participan las personas de otras áreas en los proyectos de I+D+i?</p>
<b>Tecnología</b>	<p>¿Qué espacios, equipos y herramientas destina la organización para la I+D+i?</p> <p>¿Qué servicios tecnológicos de otras instituciones utiliza la organización regularmente para apoyar sus proyectos de I+D+i?</p>
<b>Personal</b>	<p>¿Cuál es la dedicación, la formación y la experiencia del personal vinculado a la I+D+i?</p> <p>¿Qué solicitudes hay de apoyo a programas de formación y capacitación para la I+D+i por parte del personal?</p> <p>¿Qué apoyos efectivos se han concedido?</p>

<b>Dimensión</b>	<b>Capacidad de producción</b>
<b>Estrategia y resultados</b>	<p>¿Existe una estrategia en producción para abordar los nuevos proyectos?</p> <p>¿Cuál es?</p> <p>¿Cuál es el proceso? ¿Qué se maneja en producción para ubicar un producto en el mercado?</p> <p>¿Cuáles productos y/o procesos han desarrollado en los últimos tres años?</p>
<b>Organización formal</b>	<p>¿Cuál es el nivel de participación de los niveles de operación en el diseño de mejoras en los procesos productivos?</p> <p>¿Cómo participan las personas en las mejoras de procesos y de productos?</p> <p>¿Cuáles resultados se tienen en este aspecto?</p> <p>Abordar tiempos de respuesta</p>
<b>Organización informal</b>	<p>¿Cuáles son los espacios que se manejan en el proceso productivo para desarrollar la innovación?</p> <p>¿Cómo se relacionan los operarios y empleados en el análisis de nuevos desarrollos y mejoras</p> <p>¿Cuántas sugerencias por persona han generado en los últimos años?</p>

<b>Tecnología</b>	<p>¿Cuál es la relación de la producción y la tecnología en el aseguramiento de la calidad de los productos?</p> <p>¿Cómo asegura la tecnología la calidad de fabricación de los productos actuales?</p> <p>¿Qué resultados se presentan en el aseguramiento de la calidad?</p>
<b>Personal</b>	<p>¿Cuál es el enfoque sobre la participación de las personas en el proceso de diseño de procesos?</p> <p>¿Cómo participan las personas en el diseño o mejoramiento de procesos de la empresa?</p> <p>¿Qué resultados se tienen?</p>

<b>Dimensión</b>	<b>Capacidad de mercadeo</b>
<b>Estrategia y resultados</b>	<p>¿Cuál es la estrategia de mercadeo para desdoblarse las necesidades de los clientes?</p> <p>¿Cómo se implementa en la práctica?</p> <p>Enumere ejemplos de casos desarrollados en los últimos años</p>
<b>Organización formal</b>	<p>¿Cuál es la estructura actual que se tiene para el conocimiento de las necesidades del cliente?</p> <p>¿Cómo participan las personas de mercadeo y ventas en el diseño de los nuevos productos?</p> <p>¿Qué resultados se han integrado a los productos desde esta área?</p>
<b>Organización informal</b>	<p>¿La orientación al cliente cómo permea la cultura organizacional?</p> <p>¿Cómo participa el personal de la organización en el conocimiento de los problemas o sugerencias de los clientes?</p> <p>Mencione aspectos relevantes de la cultura de enfoque al cliente que han sucedido en los últimos años</p>
<b>Tecnología</b>	<p>¿Con qué tecnología se cuenta para hacer el análisis de mercados?</p> <p>¿Cómo se implementa esta tecnología?</p> <p>¿Qué resultados se han obtenido de esta implementación de tecnología?</p>
<b>Personal</b>	<p>¿Cuál es el enfoque sobre la participación de las personas en el manejo de quejas y reclamos?</p> <p>¿Las personas cómo apoyan las soluciones con las quejas o sugerencias del cliente?</p> <p>¿Qué resultados se tienen?</p>

<b>Dimensión</b>	<b>Capacidad de aprendizaje organizacional</b>
<b>Estrategia y resultados</b>	<p>¿Cuál es el enfoque en el manejo del conocimiento en la organización?</p> <p>¿Cómo genera la organización espacios de construcción de conocimiento en el día a día?</p> <p>Enumere algunos casos de procesos de aprendizaje organizacional</p>
<b>Organización formal</b>	<p>¿Cuál es el enfoque en la gestión del conocimiento de la organización?</p> <p>¿Cómo se implementa la gestión del conocimiento en la empresa?</p> <p>¿Cuáles son los resultados de la gestión del conocimiento?</p>
<b>Organización informal</b>	<p>¿Cuál es el método con el que las personas de mercadeo abordan a los clientes?</p> <p>¿Cómo aprenden las personas del área de las experiencias y cómo las</p>

	<p>integran a la organización?</p> <p>¿Cuáles son las lecciones aprendidas en este proceso?</p>
<b>Tecnología</b>	<p>¿Con qué sistemas de información cuenta la organización para capturar los hechos y los datos del día a día?</p> <p>¿Cómo se integran y relacionan estos hechos y datos?</p> <p>¿Qué resultados se han obtenido en la generación de conocimiento?</p>
<b>Personal</b>	<p>¿Cuál es el enfoque de competencias para el manejo de responsabilidades en los cargos de la organización?</p> <p>¿Cuáles son las competencias que se tienen para cada uno de los cargos?</p> <p>¿Cuáles son los resultados en cuanto a nivelación de competencias en la organización?</p>

<b>Dimensión</b>	<b>Capacidad de gestión de recursos</b>
<b>Estrategia y resultados</b>	<p>¿Cuál es el enfoque actual en la manera como se distribuyen los recursos?</p> <p>¿Cuáles son las políticas para la consecución de recursos?</p> <p>¿Cuáles son las estrategias de innovación que se manejan hoy?</p>
<b>Organización formal</b>	<p>¿Cuáles son los roles y las responsabilidades en la consecución de recursos del equipo?</p> <p>¿Cómo se desarrolla hoy el proceso de gestión de recursos?</p> <p>¿Cuáles son los resultados obtenidos a la fecha?</p>
<b>Organización informal</b>	<p>¿Cuáles son los acuerdos entre las áreas para el desarrollo de proyectos de conjuntos de innovación?</p> <p>¿Cómo se desarrollan estos acuerdos?</p> <p>¿Qué resultados se han presentado?</p>
<b>Tecnología</b>	<p>¿Cuál es el pensamiento que se tiene con la consecución de tecnología de vanguardia?</p> <p>¿La organización cómo hace vigilancia tecnológica?</p> <p>¿Qué resultados ha obtenido en este proceso?</p>
<b>Personal</b>	<p>¿Cuál es el enfoque para la formación de grupos interfuncionales en la solución de problemas?</p> <p>¿Cómo aportan las personas de los diferentes cargos al desarrollo de proyectos?</p> <p>¿Qué resultados se tienen en la formación de dichos grupos?</p>

<b>Dimensión</b>	<b>Capacidad de relacionamiento</b>
<b>Estrategia y resultados</b>	<p>¿Cuál es el enfoque de relacionamiento con las organizaciones claves de vanguardia?</p> <p>¿Cómo se implementa este enfoque?</p> <p>¿Qué alianzas se han desarrollado en los últimos años con organizaciones claves?</p>
<b>Organización formal</b>	<p>¿Qué acuerdos se tienen pactados con organizaciones líder en temas de innovación?</p> <p>¿Cómo se desarrollan estos acuerdos?</p> <p>¿Qué resultados se tienen de estos acuerdos?</p>
<b>Organización informal</b>	<p>¿Cuál es el esquema de comunicación actual con las instituciones externas?</p>

	<p>¿Cómo operan hoy las relaciones con los sistemas de innovación?</p> <p>¿En qué congresos o foros ha participado en los últimos años?</p>
<b>Tecnología</b>	<p>¿Cuál es el concepto que se tiene de <i>benchmarking</i>?</p> <p>¿Cómo se implementan esquemas de referenciación tecnológica en la organización?</p> <p>¿Qué resultados se han obtenido en estos procesos?</p>
<b>Personal</b>	<p>¿Cómo participan las personas en el acercamiento a otras organizaciones?</p> <p>¿Cómo se desarrollan estas competencias de relacionamiento en las personas?</p> <p>¿Qué resultados se han obtenido en esta formación y relacionamiento externo?</p>



## Anexo 2b. Niveles de madurez del BPM

### Etapa 1: inicial

Una organización con una madurez BPM en la etapa 1, no tiene esfuerzos BPM, o los tiene muy poco coordinados y muy poco estructurados. Dicha organización típicamente puede presentar una combinación de las siguientes características:

- Acercamientos/aproximaciones/propuestas *ad-hoc*
- Esfuerzos individuales (TI o negocios)
- Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidados y diversas
- Alcance limitado de las iniciativas BPM
- Participación mínima de empleados
- Poca dependencia en habilidades BPM externas
- Altos niveles de intervenciones manuales y métodos alternativos (rodeos)

### Etapa 2: repetible

Una organización con una madurez BPM en la etapa 2 habrá progresado más allá de las primeras experiencias BPM y estará empezando a acumular capacidad BPM e incrementando el número de personas que miran la organización con una perspectiva de procesos. Dicha organización típicamente puede presentar una combinación de las siguientes características:

- Los primeros procesos documentados
- Reconocimiento de la importancia del BPM
- Mayor participación de ejecutivos y altos directivos
- Un objetivo principal para explorar BPM
- Uso extensivo de modelamientos de procesos simples con repositorios simples
- Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes

### Etapa 3: definido

Una organización con una madurez BPM en la etapa 3 experimentará un mayor impulso en su búsqueda hacia el desarrollo de capacidad BPM y de aumentar el número de personas que miran la organización

desde una perspectiva de proceso. Dicha organización puede típicamente presentar una combinación de las siguientes características:

- Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del tipo de vida del proceso
- Uso de herramientas complejas (Ej.: modelamientos dinámicos, aplicaciones *server-based*, múltiples usuarios distribuidos)
- Una combinación de diferentes métodos y herramientas de gestión de procesos (Ej.: re-diseño de procesos, gestión de *workflow* y gestión de riesgos basados en procesos)
- Un mayor uso de la tecnología para llevar y comunicar BPM (Ej.: disponibilidad de diseños de procesos a través de un sitio intranet)
- Sesiones de capacitación en BPM formales y comprehensiva
- Menor dependencia en expertos externos

#### Etapa 4: gestionado

Una organización con una madurez BPM en la etapa 4, disfrutará los beneficios de tener BPM firmemente radicado en la composición estratégica de la organización. Dicha organización puede típicamente presentar una combinación de las siguientes características:

- Un centro de excelencia en gestión de procesos que vigila los estándares establecidos
- Una exploración de métodos y tecnologías de control de procesos de negocios
- Una unión de TI con perspectivas de negocios en gestión de procesos (Ej.: gestión de *workflow* y costos basados en actividades)
- Cargos de gestión de procesos formales y designados
- Métodos y tecnologías ampliamente aceptados
- Objetivos de gestión de procesos integrados
- Orientación en procesos como un componente obligatorio de proyectos
- Extensión y consolidación continua de iniciativas de gestión de procesos
- Dependencia mínima en expertos externos

#### Etapa 5: optimizado

Una organización con una madurez BPM en la etapa 5 disfrutará los beneficios de tener BPM firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización. Dicha organización puede típicamente presentar una combinación de las siguientes características:

- La gestión de procesos es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente
- Una unión de TI con perspectivas de negocios en gestión de procesos (Ej.: gestión de *workflow* y costos basados en actividades)
- Métodos y tecnologías ampliamente usadas y aceptadas
- Una aproximación en toda la organización al proceso de gestión de negocios que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas
- Gestión del ciclo de vida de procesos de negocios establecidos
- Un centro de excelencia en gestión de procesos que reduce su tamaño a medida que la gestión de procesos se torna simplemente en la manera de conducir los negocios

#### 4. Referencias

1. Teece DJ, Pisano G, Shuen A. Dynamic capabilities and strategic management. *Strateg Manag J.* 1997;18:509-33.
2. Galunic DC, Eisenhardt KM. Architectural innovation and modular corporate forms. *Acad Manag J.* 2001;44:1229-49.
3. Zott C. Dynamic capabilities and the emergence of intraindustry differential firm performance: insights from a simulation study. *Strateg Manag J.* 2003;24:97-125.
4. Adler PS, Goldoftas B, Levine DI. Flexibility versus efficiency? A case study of model changeovers in the Toyota productions system. *Organiz Sci.* 1999;10: 43-68.
5. Zahra SA, Nielsen AP. Sources of capabilities, integration and technology commercialization. *Strateg Manag J.* 2002;23:377-98.
6. Baden-Fuller C, Volberda HW. Strategic renewal: How large complex organizations prepare for the future. *Internat Stud Manag Organizat.* 1997;27:95-120.
7. Yam RC, Guan M, Pun JC, et al. An audit of technological innovation capabilities in Chinese firms: some empirical findings in Beijing, China. *Res Policy.* 2004;33:1123-40.
8. Nadler DA, Tushman ML. *The power of organization architecture.* Oxford: Oxford University Press; 1997.
9. López C. *Desarrollo de una metodología de evaluación de capacidades de innovación.* Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; inédito.
10. Jeston J, Nelis J. *Business Process Management: Practical Guidelines to Successful Implementations.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2006.
11. Cuevas G. *Una Guía del CMM. Para comprender el modelo de madurez de capacidad del software.* Traducción del Inglés "A Guide to the CMM" de Kenneth M. Dymond [internet]. 1998 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: [http://es.wikipedia.org/wiki/Modelo\\_de\\_Capacidad\\_y\\_Madurez](http://es.wikipedia.org/wiki/Modelo_de_Capacidad_y_Madurez)

## Bibliografía complementaria

- Benítez M. Los factores que asfixian o instigan las innovaciones en las organizaciones [internet]. 2006 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en:  
[http://www.wikilearning.com/monografia/innovacion\\_en\\_las\\_organizaciones-los\\_factores\\_que\\_asfixian\\_o\\_instigan\\_las\\_innovaciones\\_en\\_las\\_organizaciones/9665-1](http://www.wikilearning.com/monografia/innovacion_en_las_organizaciones-los_factores_que_asfixian_o_instigan_las_innovaciones_en_las_organizaciones/9665-1)
- Calantone R, Cavusgil T, Zhao Y. Learning orientation, firm innovation capability, and firm performance. *Industrial Marketing Management*. 2002;31:515-24.
- Campbell AJ. Creating customer knowledge competence: Managing customer relationship management programs strategically. *Industrial Marketing Management*. 2003;32:375-83.
- Cárdenas MA. Aplicaciones del Análisis de Sistemas. México: Compañía Editorial Continental S.A.; 1976.
- Charitou CD, Markides CC. Responses to disruptive strategic innovation. *MIT Sloan Management Review*. 2003; 44:55-63.
- Christensen CM. Making strategy: Learning by doing. *Harvard Business Review*. 1997;75:141-56.
- Cohen WM, Levinthal DA. Absorptive capacity: a new perspective on learning and motivation. *Administrative Science Quarterly*. 1990;35:128-52.
- República de Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), Departamento Nacional de Planeación (DNP), et al. Segunda Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica (EDIT II). Innovación y Desarrollo Tecnológico en la Industria Manufacturera Colombia 2003-2004. Bogotá: DANE; 2005.
- República de Colombia. Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología “Francisco José de Caldas”. Política Nacional de Fomento a la Investigación y la Innovación “Colombia Siembra Futuro”. Bogotá: Colciencias; 2008.
- República de Colombia, Corporación Calidad. Premio Colombiano a la Calidad en la Gestión Modelo de Excelencia en la Gestión para Organizaciones de Clase Mundial. Guía para las Organizaciones. Bogotá: Corporación Calidad; 2008.
- Competinova Modelo Integral para la Gestión de la Innovación [internet]. 2007 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.competinova.net/>
- Correa C. desarrollo e implementación de un modelo de gestión de la I+D+I para las empresas constructoras basado en la norma UNE 166002. Universidad Politécnica de Valencia, Tesis doctoral, 2009.
- COTEC. Club Excelencia en Gestión “Marco de referencia de innovación”. Madrid: COTEC; 2006.
- Damanpour F, Gopalakrishnan S. The dynamics of the adoption of product and process innovations in organizations. *Journal Management Studies*. 2001;38:45-65.
- Duran O, Aguilo J. Selección de máquinas de control numérico usando Fuzzy AHP. *Espacios*. 2006;27:75-89.

- EUROSTAD y OCDE. Manual de Oslo. Guía para la recogida e interpretación de los datos de innovación. 3ra ed. Oslo: Eurostat; 2005.
- Gobierno de España. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). Manual de Normas UNE Serie Calidad y Gestión. Gestión de I+D+i. Madrid: AENOR; 2005.
- Galbraith JR. Designing the innovating organization. *Organizational Dynamics*. Winter. 1982;10:5-25.
- García VJ, Lloréns FJ, Verdu AJ. Influence of personal mastery on organizational performance through organizational learning and innovation in large firms and SMEs. *Technovation*. 2007;27:547-68.
- García M. Diagrama de Afinidad [internet]. s. f. [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/madurga/d-i-a-g-r-a-m-a-d-e-a-f-i-n-i-d-a-d>.
- González R. La innovación en la gestión empresarial. Blog de Raúl González Zorrilla [internet]. [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://gonzalez-zorrilla.blogspot.com/2006/05/la-innovacin-en-la-gestin-empresarial.html>.
- Govindarajan V, Gupta AK. Strategic innovation: A conceptual roadmap. *Business Horizons*. 2001;44:3-12.
- Govindarajan V, Trimble C. Organizational DNA for strategic innovation. *California Management Review*. 2005;47:47-76.
- Illgen J, Gledhill D. 21st Century Verification and Validation Techniques for Synthetic Training Models and Simulations. Illgen Simulation Technologies, Inc. [internet]. [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: [http://www.mors.org/meetings/test\\_eval/presentations/Plenary\\_Illgen.Gledhill.pdf](http://www.mors.org/meetings/test_eval/presentations/Plenary_Illgen.Gledhill.pdf)
- Iberdrola. Política de Innovación [internet]. 2011 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.iberdrola.es/webibd/corporativa/iberdrola?IDPAG=ESWEBCONPOLRESINNOVACION&codCache=12320493456968107>.
- Lozano C. La inteligencia Competitiva. Conferencia. Leganés-Madrid [internet]. Noviembre 2007 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: [http://www.madrimasd.org/Inteligencia-Competitiva/documentos/Carlos\\_Lozano-IBERDROLA.pdf](http://www.madrimasd.org/Inteligencia-Competitiva/documentos/Carlos_Lozano-IBERDROLA.pdf)
- Markides C. Strategic innovation in established companies. *Sloan Management Review*. 1998;39:31-42.
- Matos RN. Cómo surgen las características que distinguen a las organizaciones innovadoras. Documentos de Trabajo No. 19. Lima: Universidad ESAN; 2007.
- Midttun A, Granda G. Innovación y responsabilidad social empresarial. *Revista Corporate Governance*. Emerald Group Publishing Limited. 2007;7.
- Mulet J, Montejo MJ. La responsabilidad corporativa, una propuesta para un entorno empresarial más eficiente y socialmente comprometido. Madrid: Fundación de Estudios Financieros; 2006.
- Nadler DA, Tushman ML. *Strategic Organization Design. Concepts, tools & processes*. Scott, Foresman and Co., Glenview. 1998.
- Nonaka I, Takeuchi H. *The Knowledge Creating Company*. New York, Oxford: University Press; 1995.

- OCDE. Manual de Frascati. España: Edición en español de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT); 2003.
- Pitt M, Clarke K. Competing on competence: a knowledge perspective on the management of strategic innovation. *Technology Analysis & Management*. 1999;1:301-16.
- Revista Dinero. Competitividad primer informe [internet]. Diciembre 7 de 2007 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: [http://www.dinero.com/wf\\_InfoArticulo.aspx?idArt=42310](http://www.dinero.com/wf_InfoArticulo.aspx?idArt=42310).
- Schumpeter J. Capitalismo, Socialismo y Democracia . México: Aguilar; 1942.
- Schumpeter JA. Teoría del desenvolvimiento económico. México: Fondo de Cultura Económica; 1957.
- Schein EH. Innovative cultures and organizations. En: Allen TJ, Scott MS. Information technology and the corporation of the 1990's: Research studies. Nueva York: Oxford University Press; 1994. p. 125-46.
- Sher PJ, Yang PY. The effects of innovative capabilities and R&D clustering on firm performance: the evidence of Taiwan's semiconductor industry. *Technovation*. 2005;25:33-43.
- Tushman ML, Nadler DA. Organizing for Innovation. *California Management Review*. 1986;28.
- Tushman ML, O'Reilly III CA. Innovación. México: Prentice Hall; 1998.
- Tushman ML, Anderson P, O'Reilly C. Technological Cycles, Innovation Streams and Ambidextrous Organizations: Organizational Renewal Through Innovation Streams and Strategic Change. En: Tushman ML, Anderson P. *Managing Strategic Innovation and Change*. Oxford: University Press; 1997.
- Wang C, Lu I, Chen C. *Technovation* [internet]. 2007. [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: [www.elsevier.com/locate/technovation](http://www.elsevier.com/locate/technovation) Evaluating firm technological innovation capability under uncertainty.
- Wolfe RA. Organizational innovation: Review, critique, and suggested research directions. *Journal of Management Studies*. 1994;31:405-31.

### Tablero de indicadores estratégicos

Perspectiva	Compromiso	Nombre del indicador	Operacionalización	Unidad de medida	Frecuencia de análisis	Estándar	Meta		Fuente	Responsable del dato	Observaciones
							Mínimo	Máximo			
1. Cliente (25 %)	Satisfacción del cliente	Satisfacción de clientes de procesos asistenciales en los que se aplican la GAI-RN	Número de encuestas de satisfacción por el uso de GAI RN a profesionales * 100 / Número total de profesionales	Proporción	Semestral	100%	80%	100%	Oficina de Planeación y Calidad	Dirección científica	
2. Crecimiento y aprendizaje (25 %)	Incentivos	Realización de Jornadas de Innovation jam de GAI-RN	Número de Jornadas de Innovación realizadas para difusión de la GAI-RN * 100 / Número de Jornadas de Innovación programadas	Proporción	Anual	1	1	1	Oficina de Planeación y Calidad	Dirección científica	
3. Clínica (50%)	Producción	Logros asistenciales y clínicos alcanzados con el uso de la GAI-RN.	Número de casos detectados de SDR con tratamientos iniciados y diagnosticados a partir de criterios clínicos y epidemiológicos / Número total de casos detectados de SDR * 100 en el período	Proporción	Trimestral	100%	95%	100%	Historia clínica	Médico tratante	
			Número total de pacientes RN con SDR con tratamiento preventivo / Número total de pacientes RN con SDR * 100 en el período	Proporción	Trimestral	100%	95%	100%	Historia clínica	Médico tratante	
			Número total de pacientes RN con SDR que presentan episodios con desenlaces críticos y recibieron tratamiento preventivo / Total de pacientes RN con SDR que recibieron tratamiento preventivo. *100	Proporción	Trimestral	1%	0%	1%	Historia clínica	Médico tratante	
			Número total de pacientes RN con SDR que requirieron retratamiento / Total de pacientes con SDR en RN que recibieron tratamiento preventivo. *100	Proporción	Trimestral	1%	0%	1%	Historia clínica	Médico tratante	
			Número total de niños RN con presencia de SALAM / Número total de RN en el período * 1000	Tasa * 1000	Trimestral	1%	0%	1%	Historia clínica	Médico tratante	
	Calidad	Intervención sobre eventos adversos atribuibles a la aplicación de la GAI_RN.	Número de eventos adversos atribuibles al tratamiento de niños RN con Dx. SDR (haciendo uso de la GAI_EDA) * 100 / Número total de eventos adversos en el tratamiento de niños con Dx. de SDR.	Proporción	Mensual	0	0	0	Historia clínica	Médico tratante	
			Participación en los procesos de Acreditación Institucional	Número de evaluaciones de la adherencia a la GAI-RN realizadas * 100 / Número de evaluaciones de adherencia programadas	Proporción	Trimestral	4	2	4	Comité Seguridad del Paciente	Dirección científica

## Ficha técnica de indicador

### Proporción de tratamientos iniciados en pacientes con SDR

<b>Datos corporativos</b>	Código	
	Nombre	
<b>Objetivo del indicador</b>	Identificar la especificidad de los criterios clínicos y epidemiológicos para el diagnóstico de SDR	
<b>Responsables</b>	Captura	Médico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
<b>Atributo(s) de calidad</b>	Eficiencia y oportunidad	
<b>Fórmula de cálculo</b>	Número de casos detectados de SDR con tratamientos iniciados y diagnosticados a partir de criterios clínicos y epidemiológicos ----- -- Número total de casos detectados de SDR	
<b>Unidad de medición</b>	Porcentual	
<b>Interpretación</b>	Mide la eficiencia y oportunidad de las actividades preventivas realizadas en pacientes con SDR en un período dado	
<b>Línea de base</b>	Valor	> 95 %
	Fecha	
<b>Meta prevista</b>	Valor	100 %
	Fecha	
<b>Fuente de los datos</b>	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
<b>Metodología de recopilación de la información</b>	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
<b>Periodicidad</b>	Mensual	
<b>Nivel de desagregación</b>	No aplica	
<b>Referencia bibliográfica</b>		



## Ficha técnica de indicador

### Proporción de pacientes con SDR con tratamientos preventivos

Datos corporativos	Código	
	Nombre	
Objetivo del indicador	Identificar la especificidad de los tratamientos preventivos en los RN con SDR.	
Responsables	Captura	Médico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
Atributo(s) de calidad	Eficiencia y oportunidad y efectividad	
Fórmula de cálculo	$\frac{\text{Número total de pacientes con SDR en RN con tratamiento preventivo}}{\text{Número Total de Pacientes con SDR en RN}}$	
Unidad de medición	Porcentual	
Interpretación	Mide la eficiencia, oportunidad y efectividad de las actividades preventivas realizadas en pacientes con SDR a los cuales les fueron aplicados tratamientos preventivos en un período dado	
Línea de base	Valor	> 95%
	Fecha	
Meta prevista	Valor	100%
	Fecha	
Fuente de los datos	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
Metodología de recopilación de la información	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
Periodicidad	Mensual	
Nivel de desagregación	Surfactante profiláctico, CPAP solo como CPAP + surfactante en recién nacidos menores de 30 semanas de gestación, INSURE (CPAP nasal-intubación-surfactante-extubación-CPAP nasal), ventilación con NIPPV, dexametasona IV	
Referencia bibliográfica		

## Ficha técnica de indicador

### Proporción de desenlaces críticos en pacientes con SDR que reciben tratamientos preventivos

<b>Datos corporativos</b>	Código	
	Nombre	
<b>Objetivo del indicador</b>	Identificar la especificidad del tratamiento preventivo con RN con SDR con desenlaces críticos	
<b>Responsables</b>	Captura	Médico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
<b>Atributo(s) de calidad</b>	Eficiencia y efectividad	
<b>Fórmula de cálculo</b>	<p>Número total de pacientes con SDR en RN que presentan episodios con desenlaces críticos y recibieron tratamiento preventivo</p> <p>-----</p> <p>--</p> <p>Número total de pacientes con SDR en RN que reciben tratamiento preventivo</p>	
<b>Unidad de medición</b>	Porcentual	
<b>Interpretación</b>	Mide la eficiencia y efectividad de los tratamientos preventivos realizados en pacientes con SDR en un período dado	
<b>Línea de base</b>	Valor	< 1%
	Fecha	
<b>Meta prevista</b>	Valor	0%
	Fecha	
<b>Fuente de los datos</b>	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
<b>Metodología de recopilación de la información</b>	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
<b>Periodicidad</b>	Mensual	
<b>Nivel de desagregación</b>	Por tipo de tratamiento preventivo	
<b>Referencia bibliográfica</b>		

## Ficha técnica de indicador

### Índice de pacientes con SDR que reciben retratamientos

<b>Datos corporativos</b>	Código	
	Nombre	
<b>Objetivo del indicador</b>	Identificar la especificidad de los tratamientos preventivos en RN con SDR	
<b>Responsables</b>	Captura	Medico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
<b>Atributo(s) de calidad</b>	Eficiencia y efectividad	
<b>Fórmula de cálculo</b>	Número total de pacientes con SDR en RN que requirieron retratamiento ----- ---- Número total de pacientes con SDR en RN que reciben tratamiento preventivo	
<b>Unidad de medición</b>	Porcentual	
<b>Interpretación</b>	Determina el porcentaje de pacientes que reciben retratamiento en la unidad pediátrica por cada 100 tratamientos preventivos en el período	
<b>Línea de base</b>	Valor	< 1%
	Fecha	
<b>Meta prevista</b>	Valor	0%
	Fecha	
<b>Fuente de los datos</b>	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
<b>Metodología de recopilación de la información</b>	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
<b>Periodicidad</b>	Mensual	
<b>Nivel de desagregación</b>	Por tipo de tratamiento preventivo	
<b>Referencia bibliográfica</b>		

## Ficha técnica de indicador

### Tasa de niños RN con presencia de SALAM

<b>Datos corporativos</b>	Código	
	Nombre	
<b>Objetivo del indicador</b>	Identificar la presencia de SALAM en RN con SDR.	
<b>Responsables</b>	Captura	Médico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
<b>Atributo(s) de calidad</b>	Eficiencia y efectividad	
<b>Fórmula de cálculo</b>	$\frac{\text{Número total de niños RN con presencia de SALAM}}{\text{Número total de RN vivos en el período}} * 1000$	
<b>Unidad de medición</b>	Tasa por mil RN vivos	
<b>Interpretación</b>	Determina el número de niños que presentan SALAM por cada mil recién nacidos vivos en el período	
<b>Línea de base</b>	Valor	< 1%
	Fecha	
<b>Meta prevista</b>	Valor	0%
	Fecha	
<b>Fuente de los datos</b>	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
<b>Metodología de recopilación de la información</b>	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
<b>Periodicidad</b>	Mensual	
<b>Nivel de desagregación</b>	No aplica	
<b>Referencia bibliográfica</b>		

## Tablas terminos de búsqueda de Evidencia y tablas de evidencia.

### Pregunta Nro. 5

¿Cuál es la sensibilidad y la especificidad de la radiografía de tórax, gases arteriales y la escala de disnea de Silverman para el diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) comparada con el diagnóstico clínico en recién nacidos prematuros?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados/ Encontrados	En Tabla/ Preseleccionados	Seleccionados
Embase (1980 hasta Dic 25 de 2011)	sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR (('pre test' OR pretest) NEXT/1 probability):ab,ti OR ('post test' NEXT/1 probability):ab,ti OR 'predictive value':ab,ti OR 'predictive values':ab,ti OR 'likelihood ratio':ab,ti OR 'likelihood ratios':ab,ti OR 'diagnostic accuracy':ab,ti + 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn'	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre 2011	1/130	0/0	Se excluye un artículo por ser una revisión narrativa del tema. (Agrons 2005). El único estudio encontrado se descarta por considerar un grupo de edad gestacional entre las 34 y las 36 semanas y los neonatos evaluados ya tenían SDR. (Dimitriou 2011)
Pubmed (1966 hasta Dic 25, 2011)	sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR predictive value of tests[MeSH Term] OR accuracy*[Title/Abstract] + respiratory[All Fields] AND distress[All Fields] + preterm[All Fields] + ("arteries"[MeSH Terms] OR "arteries"[All Fields] OR "arterial"[All Fields]) AND ("blood gas analysis"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "gas"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "blood gas analysis"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "gases"[All Fields]) OR "blood gases"[All Fields])	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre de 2011	1/5	0/0	

## Pregunta Nro. 6

Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR y otros desenlaces respiratorios como la presencia de displasia broncopulmonar (DBP) y en las fugas, comparado con su no uso en recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados	Seleccionados
Embase	'surfactant'/exp OR surfactant + 'preterm infant'/exp OR 'preterm infant' + 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn'	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre 2011	17/215	9/17	De los ensayos clínicos seleccionados se descartaron 3 por comparar intervenciones diferentes así: el de Dunn 2011 (Compara Surfactante profiláctico vs Intubación – surfactante- extubación (ISPE) vs CPAP nasal (CPAP).; SUPPORT 2010 (Compara CPAP temprano con Surfactante temprano); Chu 2006 (Artículo en Chino). Asimismo se descartaron las siguientes revisiones sistemáticas: Abdel-Latif 2011 (surfactante faringeo intraparto); Abdel-Latif 2010 (surfactante intra-amniótico) Se seleccionó la RSL de Soll R, Özek E de 2010 en la que se incluyen los siguientes ensayos clínicos Bose C 1990, Corbet A 1991, Halliday 1984, Phibbs 1991, Stevenson 1992, Ten Centre Study Group, 1987, Wilkinson, 1985
Pubmed	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] + prophylactic[All Fields] + "surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action] + preterm[All Fields]	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre de 2011	26/249	7/26	
Clinicaltrials.gov			Dic 14 2011	0/0	0/0	
Controlled-trials.com			Marzo 7 2012	0/0	0/0	

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
<p>Soll R, Özek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010, Issue 1 (RSL)</p>	<p>Administración profiláctica de surfactante libre de proteínas vs Aire ambiente o inyección intratraqueal de solución salina</p>	<p>Recién nacidos prematuros con o sin evidencia de deficiencia de surfactante entre los 500-1350 gramos.</p>	<p>Revisión sistemática de literatura de experimentos clínicos aleatorios. Con bajo riesgo de sesgo. Actualizada por última vez en 2010 por los mismos autores sin cambiar conclusiones. Los desenlaces primarios correspondieron a mortalidad neonatal, (&lt; 28 semanas de edad), mortalidad antes del alta, displasia broncopulmonar (oxígeno suplementario a los 28-30 días de nacido), enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar o muerte a los 28 días de edad y enfermedad crónica pulmonar o muerte a las 36 semanas . <i>Otros desenlaces evaluados:</i> Neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, fugas, hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente, sepsis bacteriana, sepsis fúngica , enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, re-hospitalización, parálisis cerebral, trastornos en el neurodesarrollo.</p>	<p>Se seleccionaron 7 ensayos clínicos en la RSL. El metanálisis sugiere que el uso profiláctico de surfactante libre de proteína disminuye de forma significativa el riesgo de neumotórax, mortalidad neonatal y enfisema pulmonar. No hubo impacto en la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro. No obstante el uso profiláctico de surfactante pulmonar pudiera inducir un aumento en el ductus arterioso persistente y en la hemorragia pulmonar.</p>

Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR y otros desenlaces respiratorios como la presencia de displasia broncopulmonar (DBP) y en las fugas, comparado con su uso como rescate en recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados	Seleccionados
Embase	'surfactant'/exp OR surfactant +'preterm infant'/exp OR 'preterm infant' + 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn'	Cualquier articulo, sin limites	Hasta Diciembre 2011	20/215	17/20	De los ensayos clínicos seleccionados se descarto 1 (Vaucher 1993) porque los desenlaces fueron medidos a los 12 meses. Los demás artículos están incluidos en la RSL seleccionada para realizar el GRADE.
Pubmed	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] + prophylactic[All Fields] + "surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action] + preterm[All Fields]	Cualquier articulo, sin limites	Hasta Diciembre de 2011	27/555	18/27	
Clinicaltrials.gov			Marzo 5 2012	0/0	0/0	
Controlled-trials.com			Marzo 5 2012	0/0	0/0	



ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
<p>Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Soll R, Özek E. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants (En prensa)</p>	<p>Administración profiláctica de surfactante (estrategia que requería intubación y administración de un bolo de surfactante inmediatamente después del nacimiento ya fuera después de primera respiración o luego de leve reanimación ) Surfactante selectivo definido como administración de surfactante una vez el recién nacido tuviera signos de SDR (terapia de rescate).</p>	<p>Recién nacidos prematuros con o sin evidencia de síndrome de dificultad respiratoria</p>	<p>Revisión sistemática de literatura de experimentos clínicos aleatorios con riesgo de sesgo en ellos por tener los participantes riesgos basales diferentes y porque lo que los expertos consideran como profilaxis es diferente a la considerada por los estudios.(evidencia indirecta). Actualizada por última vez en Dic 2011 con una co-autora adicional por los mismos autores con cambios en las conclusiones. Los desenlaces primarios correspondieron a mortalidad neonatal, (&lt; 28 semanas de edad), mortalidad antes del alta, displasia broncopulmonar (oxígeno suplementario a los 28-30 días de nacido), enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar o muerte a los 28 días de edad y enfermedad crónica pulmonar o muerte a las 36 semanas . <i>Otros desenlaces evaluados:</i> Neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, fugas, hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente, sepsis bacteriana, sepsis fúngica , enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, re-hospitalización, parálisis cerebral, trastornos en el neurodesarrollo.</p>	<p>Se seleccionaron 11 estudios, 9 de ellos sin uso rutinario de CPAP en el grupo de surfactante selectivo. El metanálisis sugiere que el uso profiláctico de surfactante disminuye de forma significativa el riesgo de neumotórax, mortalidad neonatal y enfisema pulmonar, aunque los estudios mas recientes (mayor uso de esteroides antenatales y estabilización con CPAP post parto) no corrobora estas diferencias y demuestran menos riesgo de enfermedad pulmonar crónica y muerte con el uso de CPAP temprano para estabilizar al RNP con administración selectiva de surfactante. Se deben tener en cuenta los sesgos de los estudios incluidos en los que se encontró riesgos basales diferentes en las poblaciones estudiadas y porque lo que los expertos consideran como profilaxis es diferente a la considerada por los estudios.(evidencia indirecta).</p>

## Pregunta Nro. 7

¿En RNPT la profilaxis con CPAP + surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP solo?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preselecciones/ Encontrados	En Tabla/preseleccionados	Seleccionados
Embase	'clinical trial'/exp 'crossover procedure'/exp 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp 'case report':ab,ti 'case study'/exp 'open label':ab,ti OR 'open labeled':ab,ti 'prospective study'/exp placebo*:ab,ti ((treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti 'double blind':ab,ti 'single blind':ab,ti (allocated NEAR/2 random):ab,ti 'allocated randomly':ab 'random allocated':ab 'random allocation':ab rct:ab 'randomized controlled trial':ab,ti 'placebo'/exp 'double blind procedure'/exp 'single blind procedure'/exp 'randomization'/exp 'randomized controlled trial'/exp 'surfactant'/exp OR surfactant 'preterm infant'/exp OR 'preterm infant' 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn' 'cpap'/exp OR cpap	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre 2011	13/52	1/13	Se descartaron 5 artículos por ser revisiones narrativas ( Vidyasagar 2011; Bohlin 2008; Ramanathan 2006; Haberman B 2002; Soll 2003) .Se descarto Sandri 2008 por evaluar CPAP vs surfactante . Se descartaron los siguientes estudios por no usar las intervenciones profilacticamente sino con SDR ya establecido: Verder 1999, Verder 1994, Reinenger 2005, Escobedo 2004 y Rojas 2009. Adicionalmente se excluyo Stevens 2007 por no responder la pregunta en cuestión.
Pubmed	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] + prophylactic[All Fields] + "surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action]trial [ti] NOT (animals [mh])	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre de 2011	9/106	1/9	
Clinicaltrials.gov			Marzo 7 2012	0/22	0/0	
Controlledtrials.com			Marzo 7 2012	0/6	0/0	

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
Dunn 2010- ECA de tres ramas	<p>1. Surfactante profiláctico (SP): RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante y luego fueron estabilizados en ventilación mecánica por al menos 6 horas después de las cuales eran extubados y pasados a CPAP.</p> <p>2. Intubación –surfactante- extubación (ISPE): los RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante. Los RNP que requerían una FiO2 &lt; 0.6 sin signos de estrés respiratorio o apnea fueron extubados y puestos en CPAP nasal dentro de los 15 a 30 min. después de la aplicación del surfactante.</p> <p>3. CPAP nasal (CPAP): Los RN fueron puestos en CPAP nasal dentro de los primeros 15 minutos de vida e intubados únicamente si cumplían criterios de estrés respiratorio (pCO2 &gt; 65 mmHg; necesidad de FiO2 &gt; 0.40 para mantener una SaO2 entre 86 – 94%) o apnea .</p>	<p>648 RNP de 27 centros de la Vermont Oxford Network fueron reclutados entre Septiembre de 2003 y Marzo de 2009.</p> <p>301 RNP de 26 0/7 – 27 6/7 semanas de gestación;</p> <p>347 de 28 0/7 – 29 6/7 semanas de gestación.</p>	<p>Experimento clínico aleatorio de tres ramas con asignación oculta a la intervención (códigos de asignación en sobres sellados y opacos) y abierto.</p> <p>Desenlaces primarios: muerte y displasia broncopulmonar.</p> <p>Desenlaces secundarios: Neumotorax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, leucomalasia periventricular, sepsis.</p> <p>En general es un estudio con bajo riesgo de sesgo.</p>	<p>Al comparar las estrategias CPAP con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en los desenlaces neumotórax, hemorragia pulmonar, o en el desenlace combinado “muerte o DBP”.</p> <p>El uso de CPAP nasal temprano si mostró reducción del número de RNP que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante.</p>

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
<p>Sandri F et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010;125:e1402-e1409</p>	<p>Surfactante profiláctico (Poractant alfa 200 mg/kg) seguido de nCPAP vs nCPAP (con surfactante selectivo según la evolución</p>	<p>Recién nacidos con edad gestacional entre las 25 y las 28 6/7 semanas</p>	<p>Experimento clínico abierto multicentrico. Asignación aleatoria por central telefónica en bloques. Estratificación por edad gestacional entre las 25-26 semanas y entre las 27-28 semanas.  Desenlace primario: Necesidad de ventilación mecánica en los primeros 5 días de vida. Se llegaba al desenlace primario si el RN no había podido ser extubado en la primera hora luego de la administración de surfactante o si llenaba criterios de fracaso de nCPAP luego de la extubación (FiO2 &gt; 0.4 en CPAP para mantener una saturación de oxígeno de 85-92% por lo menos por 30 minutos , apnea definida como &gt; 4 episodios por hora con mascara o bag, acidosis respiratoria definida como PCO2 &gt; 65 mm Hg (8.5 kPa) y pH &lt; 7.2  Desenlaces secundarios: Muerte, supervivencia a temperatura ambiente, supervivencia con oxígeno, y supervivencia en soporte respiratorio a los 28 días de vida o edad gestacional de 36 semanas de gestación, displasia broncopulmonar , fugas, hemorragia pulmonar , hemorragia intraventricular, PDA , retinopatía delprematuro, enterocolitis necrotizante , leucomalacia periventricular, sepsis, duración de la hospitalización, duración total de la ventilación mecánica y uso de esteroides antenatales.</p>	<p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de ventilación mecánica en los primeros 5 días entre el grupo de surfactante profiláctico seguido de nCPAP (31.4%) vs nCPAP solo ( 33%) (RR=0.95 95%CI (0.64-1.41). No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces secundarios evaluados. ( Intervalos de confianza muy amplios para el desenlace de Neumotórax y Hemorragia pulmonar y enfisema pulmonar intersticial.)</p>

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
Dunn 2010- ECA de tres ramas	<p>1. Surfactante profiláctico (SP): RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante y luego fueron estabilizados en ventilación mecánica por al menos 6 horas después de las cuales eran extubados y pasados a CPAP.</p> <p>2. Intubación –surfactante- extubación (ISPE): los RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante. Los RNP que requerían una FiO2 &lt; 0.6 sin signos de estrés respiratorio o apnea fueron extubados y puestos en CPAP nasal dentro de los 15 a 30 min. después de la aplicación del surfactante.</p> <p>3. CPAP nasal (CPAP): Los RN fueron puestos en CPAP nasal dentro de los primeros 15 minutos de vida e intubados únicamente si cumplían criterios de estrés respiratorio (pCO2 &gt; 65 mmHg; necesidad de FiO2 &gt; 0.40 para mantener una SaO2 entre 86 – 94%) o apnea .</p>	<p>648 RNP de 27 centros de la Vermont Oxford Network fueron reclutados entre Septiembre de 2003 y Marzo de 2009.</p> <p>301 RNP de 26 0/7 – 27 6/7 semanas de gestación;</p> <p>347 de 28 0/7 – 29 6/7 semanas de gestación.</p>	<p>Experimento clínico aleatorio de tres ramas con asignación oculta a la intervención (códigos de asignación en sobres sellados y opacos) y abierto.</p> <p>Desenlaces primarios: muerte y displasia broncopulmonar.</p> <p>Desenlaces secundarios: Neumotorax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, leucomalasia periventricular, sepsis.</p> <p>En general es un estudio con bajo riesgo de sesgo.</p>	<p>Al comparar las estrategias CPAP con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en los desenlaces neumotórax, hemorragia pulmonar, o en el desenlace combinado “muerte o DBP”.</p> <p>El uso de CPAP nasal temprano si mostró reducción del número de RNP que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante.</p>

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
<p>Sandri F et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010;125:e1402-e1409</p>	<p>Surfactante profiláctico (Poractant alfa 200 mg/kg) seguido de nCPAP vs nCPAP (con surfactante selectivo según la evolución</p>	<p>Recién nacidos con edad gestacional entre las 25 y las 28 6/7 semanas</p>	<p>Experimento clínico abierto multicentrico. Asignación aleatoria por central telefónica en bloques. Estratificación por edad gestacional entre las 25-26 semanas y entre las 27-28 semanas.</p> <p>Desenlace primario: Necesidad de ventilación mecánica en los primeros 5 días de vida. Se llegaba al desenlace primario si el RN no había podido ser extubado en la primera hora luego de la administración de surfactante o si llenaba criterios de fracaso de nCPAP luego de la extubación (FiO2 &gt; 0.4 en CPAP para mantener una saturación de oxígeno de 85-92% por lo menos por 30 minutos , apnea definida como &gt; 4 episodios por hora con mascara o bag, acidosis respiratoria definida como PCO2 &gt; 65 mm Hg (8.5 kPa) y pH &lt; 7.2</p> <p>Desenlaces secundarios: Muerte, supervivencia a temperatura ambiente, supervivencia con oxígeno, y supervivencia en soporte respiratorio a los 28 días de vida o edad gestacional de 36 semanas de gestación, displasia broncopulmonar , fugas, hemorragia pulmonar , hemorragia intraventricular, PDA , retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante , leucomalacia periventricular, sepsis, duración de la hospitalización, duración total de la ventilación mecánica y uso de esteroides antenatales.</p>	<p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de ventilación mecánica en los primeros 5 días entre el grupo de surfactante profiláctico seguido de nCPAP (31.4%) vs nCPAP solo ( 33%) (RR=0.95 95%CI (0.64-1.41). No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces secundarios evaluados. ( Intervalos de confianza muy amplios para el desenlace de Neumotórax y Hemorragia pulmonar y enfisema pulmonar intersticial.)</p>

### Pregunta Nro. 8

¿En el recién nacido prematuro (RNP) con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), el uso de surfactante pulmonar disminuye la severidad del SDR comparado con el uso de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)?

Base de Datos	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados Encontrados	Seleccionados
EMBASE	Límites: población neonatal, ECAs Experimento clínicos aleatorios, Revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL)-Meta-análisis.	Hasta Enero 2012	Preseleccionados: 5 artículos para lectura en texto completo	De los 6 estudios preseleccionados se descartaron 2 (Vender 2009; Bohlin 2009) por ser revisiones narrativas del tema; el "SUPPORT trial" (Dunn 2011) porque responde una pregunta similar pero en la prevención del SDR no en el tratamiento. Finalmente se seleccionaron 2 ECAs (Reininger 2005 y Rojas 2009) y un estudio de cohorte (Saianda 2010). Sin embargo es de aclarar que ambos estudios usaron CPAP después de la aplicación de surfactante en el grupo experimental o de tratamiento.
Pubmed	Límites: población neonatal, ECAs Experimento clínicos aleatorios, Revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL)-Meta-análisis.	Hasta Enero 2012	Preseleccionados: 0 RSL, 6 artículos para lectura en texto completo. Incluidos los mismos 5 que en EMBASE	
NIH ClinicalTrials.gov Register (International)		Hasta enero 2012	1 identificado y seleccionado	0 (se encuentra en fase de reclutamiento)

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño – conducción	Resultados
Reininger 2005	<p>Se inició CPAP nasal ante la aparición de signos de estrés respiratorio. Los RNP fueron incluidos entre los 30 min y 72 horas de vida con el fin de incluirlos lo más temprano posible en el curso del SDR. Los asignados por aleatorización a surfactante + CPAP nasal, fueron intubados para la aplicación del surfactante (4 ml/kg) aplicado en 4 alícuotas seguidas de 3 a 5 minutos de ventilación manual y puestos luego en CPAP nasal. Los RNP asignados al grupo control (CPAP nasal) si ya estaban en CPAP se mantuvieron en CPAP y los que no, fueron colocados a CPAP inmediatamente aleatorizados, estos niños no fueron intubados ni recibieron placebo.</p> <p>En ambos grupos CPAP nasal fue iniciado con 1 a 1.5 cm de altura, usando nasal prongs, y cualquiera de dos sistemas de CPAP (por ventilados o por sistema sellado de CPAP). El CPAP nasal se puso a 6 cm de agua con un flujo de 8 l/minute.</p>	<p>Todos los RNP nacidos fuera o dentro del hospital que fueron admitidos a la UCIN con edad gestacional de 29 0/7 a 35 6/7 semanas con SDR y que requerían suplemento de oxígeno, fueron elegibles para el examen.</p>	<p>Experimento clínico controlado aleatorio, ciego (mientras la asignación del grupo de trabajo del estudio permaneció fuera de la atención del RNP y regreso únicamente cuando los niños recibían el CPAP). Se estimó que se requería estudiar 103 pacientes por grupo para demostrar una reducción en la necesidad de VM del 70%.</p>	<p>La necesidad de ventilación mecánica subsecuente se redujo de 70% a 50% en el grupo de surfactante. ( p=0.04) En este grupo los RNP requirieron menor FiO<sub>2</sub> en las primeras 5 horas de vida en comparación con el grupo control. No hubo diferencias en el tiempo de ventilación requerida en cada grupo. Los sujetos del grupo control tuvieron mayor riesgo de requerir surfactante adicional.</p>
Rojas 2009	<p>El grupo de tratamiento recibió: intubación, surfactante y rápida extubación a CPAP nasal. Grupo control: CPAP nasal solo.</p>	<p>Recién nacidos prematuros entre 27 y 31 6/7 semanas de gestación con evidencia de estrés respiratorio y tratados con oxígeno suplementario dentro de su primera hora de vida.</p>	<p>Experimento clínico aleatorio, abierto. (141 grupo de tratamiento y 138 en el grupo de control). Desenlace principal :requerimiento de ventilación mecánica</p>	<p>La necesidad de ventilación mecánica, el síndrome de escape de aire y la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de gestación fue menor en el grupo de tratamiento con surfactante que en el de sólo CPAP nasal.</p>



### Pregunta Nro. 9

¿En RNPT con SDR, la aplicación de surfactante de rescate temprano disminuye la severidad del SDR comparado con la aplicación del surfactante de rescate tardío?

Base de Datos	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados Encontrados	Excluidos/ Seleccionados
Cochrane Central Register of Controlled Trials	Límites: ECAs), revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL), meta-análisis.	Hasta Enero 2012	Se preseleccionaron 3 ECAs que evaluaron tiempo de administración del surfactante en RNP.	Se excluyeron 2 revisiones narrativas y un ECA que evaluaba el surfactante tardío vs nada en RNP con alto riesgo de DBP. Se identificó una RSL del grupo Cochrane Neonatal publicada en 1999 con última actualización en 2009. Se incluyeron dos estudios, publicados después de la RSL y uno de seguimiento a largo plazo .
EMBASE	Límites: ECAs), revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL), meta-análisis.	Fechas 1980 a Enero de 2012	Se preseleccionaron 3 artículos para revisión texto completo	
Pubmed	Límites: población neonatal, ECAs Experimento clínicos aleatorios, Revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL)-Meta-análisis.	Ultimos 10 años hasta Enero 2012	8 artículos para lectura en texto completo. Los mismos 3 y 3 identificados en EMBASE y en CENTRAL.	

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño – conducción	Resultados
Soll 1999	Surfactante selectivo temprano (administración vía endotraqueal en RNP intubados por signos de SDR no específicamente para administración de surfactante) dentro de las dos primeras horas de vida versus Surfactante selectivo tardío administrado a RNP con SDR establecido	Recién nacidos prematuros con signos de SDR que requieren intubación y ventilación asistida.	Revisión sistemática de ensayos clínicos, conducida cumpliendo con buenos estándares de calidad metodológica. Libre de potenciales sesgos. Sesgo de publicación no detectable.	Los autores concluyen que la administración temprana reduce el riesgo de RBP de la injuria pulmonar relacionada con la ventilación mecánica al disminuir la incidencia de neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar crónica comparada con el tratamiento tardío una vez el RNP haya desarrollado el SDR. El metaanálisis sugiere que a los RNP con signos tempranos de estrés respiratorio deben recibir surfactante tan temprano como sea posible.

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño – conducción	Resultados
Hentschel 2009	El surfactante temprano fue administrado al grupo dentro de la primera hora después del nacimiento. Pacientes en el grupo tardío recibieron el surfactante entre la 2 y las 6 horas después del nacimiento si requerían VM con FiO2 >40%.	RNP entre 27 y 32 semanas de gestación que al momento de nacer fueron reclutados como parte del ECA que comparaba surfactante temprano versus tardío.	El seguimiento se realizó en 6 centros de investigación en Alemania, ( 4 Hospitales de niños y dos Hospitales Universitarios. La edad de seguimiento fue planeada entre los 21 y 24 meses. Los pacientes que al ajustar la edad por semanas de gestación tenían menos de 18 meses y más de 26 meses, se excluyeron del análisis. Se usó el test de Griffiths para evaluar desarrollo motor, neurosensorial y función social. Adicionalmente se realizó un examen físico y neurológico estandarizado a todos lo niños seguidos.	El desarrollo neurosensorial y motor fue comparable en ambos grupos al igual que la historia médica. Sin embargo para el desenlace “tono muscular patológico” hubo diferencias significativas siendo más frecuente en el grupo de tratamiento temprano, pero no hubo diferencias significativas en ningún otro indicador.

## Pregunta Nro. 10

En los recién nacidos pre termino cuales son las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante?

Base de Datos	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados	Seleccionados
EMBASE	Límites: población neonatal, ECAs Experimento clínicos aleatorios, Revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL)-Meta-análisis.	Incepción – Dic 3 2011	14/79	5/14	De los 5 artículos pre-seleccionados se descartó un ensayo clínico (Köksal N 2009) por su baja calidad metodológica, una revisión sistemática por no contestar esta pregunta y por no ceñirse a la rigurosidad metodológica (Horbar 2004), un ensayo clínico tipo cluster (Horbar 2004) por no dar respuesta a la pregunta, un ensayo clínico por su pobre calidad metodológica (Speer 1995); se descartó una revisión narrativa (Cogo 2010).
MEDLINE	Límites: población neonatal, ECAs Experimento clínicos aleatorios, Revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL)-Meta-análisis.	Incepción – Dic 3 2011	9/187	5/9	
www.Clinicaltrials.gov		Hasta Marzo 2012	0/22	0/0	
www.Controlled-trials.com		Hasta Marzo 2012	0/6	0/0	

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño – conducción	Resultados
Kattwinkel, 2000 RCT	Bajo Umbral: Se aplicaba la segunda dosis de surfactante cuando los requerimientos de oxígeno eran $\geq 0.30$ , continuaban ventilados y había pasado al menos 6 horas de la primera dosis. Alto umbral: Requeris $FiO_2 > 40\%$ mas una presión media en la vía aérea $> 7$ cm de H <sub>2</sub> O	Recien nacidos nacidos $< 30$ semanas y 1500 gr de peso al nacer, que hubieran recibido una dosis de surfactante (Infasur) como profilaxis o rescate. Se excluyeron pacientes con desordenes respiratorios relacionados con con malformaciones congénitas	RCT. Consentimiento antes de la primera dosis de surfactante y se hizo la asignación aleatoria cuando calificaban para aplicar segunda dosis de forma ciega, se estratificó según la estrategia que habían recibido: profilaxis o rescate y si se había considerado tenían un SDR complicado o no. Los pacientes eran seguidos hasta que habían recibido un total de 4 dosis o 96 horas de vida. Se analizaron por intención de tratar.	Un total de 2484 pacientes recibieron una dosis. 1267 recibieron segunda dosis, 363 tenían SDR complicado, de ellos 177 en el grupo de bajo umbral y 172 en el de alto; 902 tenían SDR no complicado, 440 del grupo de bajo umbral y 426 del grupo de alto umbral. Los recién nacidos del grupo de alto umbral recibieron más oxígeno a las 72 horas de vida, No hubo diferencia en el número de RN que estaba en ventilación mecánica a las 72 horas ni en los desenlaces respiratorios secundarios ( requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica a los 28 días, oxígeno suplementario a las 36 sem de EGC. Sin embargo hubo una mayor mortalidad de forma significativa en los RN con SDR complicado que habían recibido segunda dosis de acuerdo a la estrategia de alto umbral.

## Pregunta Nro. 11 y 12

¿Cual es la efectividad y seguridad de la aplicación de Poractan a dosis de 100 mg/kg vs la dosis de 100mg/kg de Beractan en recién nacidos pre termino con SDR?

¿Cual es la efectividad y seguridad de la aplicación de Poractan a dosis de 200 mg/kg vs la dosis de 100mg/kg de Beractan en recién nacidos pre termino con SDR?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/pre seleccionados	Seleccionados
Embase	'surfactant'/exp OR surfactant + 'preterm infant'/exp OR 'preterm infant' + 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn''preterm infant'/exp OR 'preterm infant' + 'poractant alfa'/exp OR 'poractant alfa' 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp 'case report':ab,ti 'case study'/exp 'open label':ab,ti OR 'open labeled':ab,ti 'prospective study'/exp placebo*:ab,ti ((treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti 'double blind':ab,ti 'single blind':ab,ti (allocated NEAR/2 random):ab,ti 'allocated randomly':ab 'random allocated':ab 'random allocation':ab rct:ab 'randomized controlled trial':ab,ti 'placebo'/exp	Cualquier articulo, sin limites	Hasta Diciembre 2011	4/215	1/4	Se descartó una revisión sistemática por comparar surfactante natural vs placebo ( Seger& Soll 2009). Se descarta un ensayo clínico (Dizdar 2011) por deficiencias metodológicas y la baja calidad del estudio (Asignación aleatoria no clarificada; falta de reporte en el enmascaramiento y cegamiento de la intervención o de los evaluadores de los desenlaces). Se excluye el ensayo clínico de Saeidi 2011) por estar escrito en árabe y no haberse encontrado una versión en ingles. Se descarta el estudio de Fuji 2010 por hacer parte de otro artículo incluido en la revisión sistemática evaluada. Se excluye el articulo de Gharehbaghi 2010 por la pobre calidad metodológica ( asignación aleatoria inadecuada y pobre enmascaramiento)Se excluye el articulo de Halliday 1993 por comparar dosis bajas de Curosurf ( 100 mg/kg al inicio y luego 2 dosis mas a las 12 y a las 24 horas) vs una dosis alta de Curosurf (200 mg/kg inicialmente y luego hasta 4 dosis adicionales de 100 mg/kg).
Pubmed	"randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] + "surface-active agents"[MeSH Terms] OR	Cualquier articulo, sin limites	Hasta Diciembre de 2011	9/187	1/9	Los demás artículos encontrados estaban incluidos en la revisión sistemática evaluada: Baroutis 2004; Fujii A 2010; Malloy 2005; Ramanathan 2004; Speer 1995.

	("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action] + preterm[All Fields] + "animals"[MeSH Terms:noexp] OR animal[All Fields] + synthetic[All Fields] + poractant[All Fields] + "beractant"[Supplementary Concept] OR "beractant"[All Fields]					
Clinicaltrials.gov			Marzo 7 2012	0/9	0/0	
Controlled-trials.com			Marzo 7 2012	0/0	0/0	

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
<p>Singh N et al. Efficacy of Porcine Versus Bovine Surfactants for Preterm Newborns With Respiratory Distress: Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics 2011;128:e1588–e1595 (RSL)</p>	<p>Poractant alfa a dosis de 100 mg/kg. Beractant a dosis de 100 mg/kg.</p>	<p>Recién nacidos pre término con riesgo de desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria o que tuvieran evidencia clínica o radiológica de SDR. El peso osciló en los diferentes estudios entre 700-2000 gramos y la edad gestacional entre las 24-35 semanas. Se realizó un análisis de subgrupos según las dosis de surfactante utilizadas.</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura de experimentos clínicos aleatorios. Se incluyeron 5 ensayos clínicos y se descartaron 2: Uno por corresponder a una fase de seguimiento de uno de los estudios incluidos y otro por su baja calidad metodológica. Sin embargo, se encontró alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos por diferencias en el riesgo basal de las poblaciones incluidas, falta de cegamiento de la intervención en todos los estudios, sólo en 2 estudios hubo cegamiento de los evaluadores de los desenlaces; inclusión de un estudio abierto, reporte selectivo de los desenlaces; mucha heterogeneidad entre los estudios, laxitud en los protocolos descritos, baja precisión, desenlaces diferentes entre los estudios. Concretamente en el único estudio que muestra diferencia significativa en la disminución de la mortalidad con la dosis de 200 mg/kg de Poractant vs Beractant a 100 mg/kg existe un reporte selectivo de los desenlaces y no hay un ajuste estadístico por comparaciones múltiples. (OR 0,26 0,07-0,98) y hecho este ajuste, la diferencia no es estadísticamente significativa. (Valor de p ajustado por comparaciones múltiples p=0,092)</p> <p>El desenlace primario evaluado en la RSL fue el de requerimiento de oxígeno a la edad gestacional de 36 semanas lo cual fue definido según los autores como Displasia Broncopulmonar o Enfermedad Pulmonar Crónica en los estudios.</p> <p><i>Otros desenlaces evaluados:</i> Fugas ( Neumotórax/o enfisema pulmonar intersticial), hemorragia pulmonar (sangre rotulante en el tubo endotraqueal con deterioro rápido del estado clínico), presión media de la vía aérea (Siglas en ingles: MAP)definida como el valor de la mediana y su rango intercuartilico en las primeras 6 horas, duración de la ventilación mecánica, Fracción inspirada de Oxígeno (valor de la mediana en las primeras 6 horas), duración del tratamiento con oxígeno suplementario y la necesidad de re-dosificación del surfactante.</p>	<p>Según los autores, al comparar la dosis alta de Poractant (200 mg/kg) con la dosis de 100 mg/kg de Beractant se encontraron reducciones significativas en la mortalidad y en la re-dosificación. En los demás desenlaces no se encontraron diferencias significativas. (No se le realiza el GRADE por su baja calidad)</p>

### Pregunta Nro. 13

¿En el RNPT con SDR que requiere segunda dosis de surfactante, es mas efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados	Seleccionados
Embase	'clinical trial'/exp 'crossover procedure'/exp 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp 'case report':ab,ti 'case study'/exp 'open label':ab,ti OR 'open labeled':ab,ti 'prospective study'/exp placebo*:ab,ti ((treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti 'double blind':ab,ti 'single blind':ab,ti (allocated NEAR/2 random):ab,ti 'allocated randomly':ab 'random allocated':ab 'random allocation':ab rct:ab 'randomized controlled trial':ab,ti 'placebo'/exp 'double blind procedure'/exp 'single blind procedure'/exp 'randomization'/exp 'randomized controlled trial'/exp 'surfactant'/exp OR surfactant 'preterm infant'/exp OR 'preterm infant' 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn' 'cpap'/exp OR cpap	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre 2011	4/215	0/3	Se descartó una revisión sistemática (Soll R & Özek E 2009) por reportar segundas dosis a las 12 y 24 horas pero no reporta análisis de subgrupos que incluyan el efecto al comparar los diferentes momentos en los que se aplicaron dichas dosis. El estudio de Köksal <b>2009</b> No muestra diferencias estadísticamente significativas entre la segunda dosis a las 2 horas vs a las 6 horas pero el estudio tiene una pobre calidad metodológica. Se excluye el ensayo clínico de Baroutis 2003 por comparar Alveofact vs Poractant vs Beractant con aplicación de la segunda dosis a las 12 horas pero no reporta análisis de subgrupos según momento de aplicación de la segunda dosis de surfactante. Se descarta el experimento de Winter 1992 por no responder la pregunta en cuestión. Se excluye el ensayo clínico de Speer 1992 porque compara dosis únicas con dosis múltiples de Curosurf pero no se evalúa el efecto de acuerdo al momento de aplicación de la segunda dosis. De la misma forma se excluye el estudio de Ramanathan 2004 por comparar el número total de dosis recibidas con Poractan y Beractan pero no evalúa el momento ideal para aplicar la segunda dosis). El estudio de Figueras-Aloy 2001 se excluye por su baja calidad metodológica ya que no describe como se hizo la asignación aleatoria ni describe la secuencia de
Pubmed	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] + prophylactic[All Fields] + "surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre 2011	4/187	0/4	

	"surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action]trial [ti]) NOT (animals [mh])					generación. En dicho estudio no hay cegamiento de la intervención o de la evaluación de desenlaces, y tiene bajo poder. Se descarta también Kattwinkel 2000 por no responder la pregunta al comparar la eficacia de la segunda dosis y dosis seguidas de Infasurf en recién nacidos pretermino con un alto requerimiento de soporte respiratorio vs pacientes con bajo requerimiento de soporte respiratorio.
Clinicaltrials.gov			Marzo 12 2012	0/27	0/0	
Controlled-trials.com			Marzo 12 2012	0/1	0/0	



### Pregunta Nro. 14

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de surfactante natural comparado con la efectividad y seguridad del uso de surfactante sintético en el SDR del recién nacido pretermino?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados	Seleccionados
Embase	'surfactant'/exp OR surfactant +'preterm infant'/exp OR 'preterm infant' + 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn''preterm infant'/exp OR 'preterm infant' + 'synthetic'/exp OR 'synthetic' 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp 'case report':ab,ti 'case study'/exp 'open label':ab,ti OR 'open labeled':ab,ti 'prospective study'/exp placebo*:ab,ti ((treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti 'double blind':ab,ti 'single blind':ab,ti (allocated NEAR/2 random):ab,ti 'allocated randomly':ab 'random allocated':ab 'random allocation':ab rct:ab 'randomized controlled trial':ab,ti 'placebo'/exp	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre 2011	10/142	9/10	Se seleccionó la revisión sistemática de la literatura de Soll & Blanco 2001. En ella se incluyen los siguientes artículos seleccionados: -Ainsworth 2000; Alvarado 1993; Sehgal 1993; da Costa 1999; Horbar 1993; Hudak 1996; Kukkonen 2000; Modanlou 1997; Pearlman 1993; The Vermont Oxford Neonatal Network 1996.
Pubmed	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] + "surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action] + preterm[All Fields] + "animals"[MeSH Terms:noexp] OR animal[All Fields] + synthetic[All Fields]	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre de 2011	7/41	7/7	

Clinicaltrials.gov			Marzo 7 2012	0/9	0/0	
Centre for Reviews and Dissemination de Cochrane (Other reviews):	Synthetic AND surfactant		Marzo 7 2012	1/1	0/1	Por ser una revisión <b>no</b> sistemática de la literatura se excluye el artículo: Halliday H L. Natural vs synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. <i>Drugs</i> .1996;51(2):226-237.
Controlled-trials.com			Marzo 7 2012	0/0	0/0	

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
Soll R, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD000144. DOI: 10.1002/14651858.CD000144 (RSL)	Survanta vs exosurf Curosurf vs Exosurf Curosurf vs Pumactant Infasurf vs Exosurf ePoractant alfa a dosis de 100 mg/kg. Poractant alfa a dosis de 200 mg/kg. Beractant a dosis de 100 mg/kg.	Recién nacidos pre término de menos de 27 semanas de gestación con riesgo de desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria o que tuvieran SDR. El peso osciló en los diferentes estudios entre 500-1750 gramos. No se realizaron análisis de subgrupos.	Revisión sistemática de la literatura de experimentos clínicos aleatorios. Se incluyeron 11 ensayos clínicos y se descartaron 7 por falta de asignación aleatoria o por falta de descripción en los desenlaces. Se encontró riesgo de sesgo en algunos estudios incluidos por diferencias en el tipo de surfactante usado (sin análisis de sub-grupos), en la falta de cegamiento a la intervención o a la evaluación de los desenlaces; seguimientos incompletos; heterogeneidad en las poblaciones incluidas ( Unos definidos por edad gestacional otros por peso y en otros por índices de oxigenación). Hubo diferencias en los desenlaces evaluados por cada estudio. Los desenlaces evaluados en la revisión sin discernir entre primarios y secundarios fueron: neumotórax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica, retinopatía del prematuro y mortalidad.	Según los autores el surfactante natural demostró ser más efectivo para prevenir el neumotórax, y la mortalidad. No hubo diferencias significativas en la efectividad del surfactante natural vs el sintético en la displasia broncopulmonar y la enfermedad pulmonar crónica.

## Pregunta Nro. 15

¿Cuál es el efecto de la estrategia INSURE (intubación-surfactante-extubación precoz a CPAP) comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pre término a quienes se les ha aplicado surfactante?

### Tópico:

Base de Datos	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados Encontrados	Excluidos/ Seleccionados
EMBASE	Límites: población neonatal, Experimento clínicos aleatorios (ECAs) Revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL), meta-análisis.	Hasta Enero 2012	Preseleccionados: 5 artículos para lectura en texto completo.	Se excluyeron 4 artículos: Dos artículos excluidos por ser ECAs que evaluaban el CPAP como estrategia de destete. Uno por comparar la estrategia INSURE con CPAP nasal sólo en RNP que no reciben surfactante (Saianda 2010). El cuarto, por estar incluido en la RSL que fue seleccionada (Dani 2004). Seleccionados: Una RSL (Stevens 2009) y un ECA (Dunn 2011) que responden a esta pregunta.
Pubmed	Límites: población neonatal, ECAs Experimento clínicos aleatorios, Revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL)-Meta-análisis.	Hasta Enero 2012	6 artículos para lectura en texto completo. Los mismos 5 que en EMBASE, más 1 publicado en revista portuguesa.	

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
Stevens 2009 – RSL	<p>Compara dos estrategias de tratamiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Surfactante pulmonar temprano seguido de un corto periodo de ventilación mecánica ( menos de 1 hora) y extubación seguida de CPAP nasal</li> <li>2. Aplicación de surfactante selectivo o de tratamiento continuando con ventilación mecánica.</li> </ol>	<p>RNP con SDR o a riesgo de tenerlo. Se consideraron dos poblaciones de tratamiento con surfactante:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. RNP con respiración espontanea con signos de SDR, quienes recibieron el surfactante durante la evolución del SDR previo a la ventilación mecánica.</li> <li>2. RNP con alto riesgo de SDR, quienes recibieron surfactante profiláctico dentro de los 15 minutos después del nacimiento.</li> </ol>	<p>Revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos aleatorios. Conducida con estándares apropiados que permiten decir que tiene bajo riesgo de sesgo.</p>	<p>La terapia de remplazo con surfactante temprano seguida de extubación a CPAP nasal mostró estar asociada con menos necesidad de ventilación mecánica, menor incidencia de DBP y menos síndromes de escape de aire que la estrategia de surfactante selectivo o de tratamiento seguido de ventilación mecánica.</p>

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño - conducción	Resultados
Dunn 2010- ECA de tres ramas	<p><b>1. Surfactante profiláctico (SP):</b> RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante y luego fueron estabilizados en ventilación mecánica por al menos 6 horas después de las cuales eran extubados y pasados a CPAP.</p> <p><b>2. Intubación -surfactante- extubación (ISPE):</b> los RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante. Los RNP que requerían una FiO<sub>2</sub> &lt; 0.6 sin signos de estrés respiratorio o apnea fueron extubados y puestos en CPAP nasal dentro de los 15 a 30 min. después de la aplicación del surfactante.</p> <p><b>3. CPAP nasal (CPAP):</b> Los RN fueron puestos en CPAP nasal dentro de los primeros 15 minutos de vida e intubados únicamente si cumplían criterios de estrés respiratorio (pCO<sub>2</sub> &gt; 65 mmHg; necesidad de FiO<sub>2</sub> &gt; 0.40 para mantener una SaO<sub>2</sub> entre 86 – 94%) o apnea .</p>	<p>648 RNP de 27 centros de la Vermont Oxford Network fueron reclutados entre Septiembre de 2003 y Marzo de 2009.</p> <p>301 RNP de 26 0/7 – 27 6/7 semanas de gestación;</p> <p>347 de 28 0/7 – 29 6/7 semanas de gestación.</p>	<p>Experimento clínico aleatorio de tres ramas con asignación oculta a la intervención (códigos de asignación en sobres sellados y opacos) y abierto.</p> <p>Desenlaces primarios: muerte y displasia broncopulmonar.</p> <p>Desenlaces secundarios: Neumotorax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, leucomalasia periventricular, sepsis.</p> <p>En general es un estudio con bajo riesgo de sesgo.</p>	<p>Al comparar las estrategias ISPE y CPAP con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en el desenlace combinado “muerte o DBP”.</p> <p>El uso de CPAP nasal temprano si mostró reducción del número de RNP que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante.</p>

### Pregunta Nro. 16

¿Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de escapes de aire, o en la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) en el recién nacido prematuro (RNP) con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) a quienes se les ha aplicado surfactante?

Base de Datos	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados Encontrados	Excluidos/ Seleccionados
Pubmed	Límites: población neonatal, ECAs Experimento clínicos aleatorios, Revisión sistemática de experimentos clínicos (RSL)- Meta-análisis.	Hasta Enero 2012	Se obtuvieron 364 resultados. Preseleccionados: seis (6) artículos para lectura en texto completo	<p>Se excluyó 1 artículo, una RSL (Subramanian 2005) por que evalúa las intervenciones CPAP vs cuidado estándar incluida ventilación mecánica pero sólo como estrategia profiláctica aplicada en los primeros minutos después del nacimiento sin importar el estatus respiratorio del RNP.</p> <p>Se seleccionaron en total 2 artículos, Una RSL y un ECA que comparan la ventilación no invasiva con la ventilación mecánica convencional (Ho 2002; Bhandari 2007).</p> <p>Tres artículos se que comparan las estrategias no invasivas entre sí (CPAP vs NIPPV o NIPPV). (Kugelman 2007; Kishore 2009; Meneses 2011) fueron incluidos para identificar entre las estrategias invasivas cual es la que se asocia a mayores beneficios clínicos en los RNP. Se excluyo la RSL de HO 2002 por no responder la pregunta en cuestión.</p>

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño – conducción	Resultados
Bhandari 2007- ECA dos ramas	Ventilación de presión positiva continua intermitente sincronizada (SNIPPV) versus ventilación mecánica convencional dentro de los 90 minutos después de administrado el surfactante (no se usó surfactante profiláctico). El SNIPPV fue administrado en modo IMV, PIP 2-4 cm H <sub>2</sub> O, PEEP <5cm H <sub>2</sub> O, FiO <sub>2</sub> ajustada para obtener SaO <sub>2</sub> de 90 a 96%, flujo de 8 a 10 l/min. La VM se programó en PIP 16-20 cm, PEEP 4-6 cm H <sub>2</sub> O, tiempo inspiratorio de 0,35-0,45 segundos y FiO <sub>2</sub> para SaO <sub>2</sub> >90%	Recién nacidos prematuros menores de <32semanas de gestación, con peso al nacer de 600-1250gr; con SDR que requieren intubación y aplicación del surfactante dentro de la primera hora de vida. Excluidos RN con malformaciones congénitas o alteraciones cardiacas.	El desenlace principal fue displasia broncopulmonar medida como necesidad de soporte ventilatorio u oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida, con cambios radiográficos Otros desenlaces fueron: Ductus arterioso persistente, hemorragia interventricular, leucomalasia periventricular, retinopatía del prematuro, sepsis y enterocolitis necrotizante. A largo plazo se midió el neurodesarrollo.	Más niños en el grupo de ventilación convencional presentaron displasia broncopulmonar y muerte comparado con el grupo de SNIPPV. No hubo diferencias significativas en los demás desenlaces evaluados ni en el neurodesarrollo. .

### Pregunta Nro. 17

En RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional cuales con la indicaciones de extubación?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Pre seleccionados /Encontrados	En Tabla /pre seleccionados
Pubmed	(neonatal[All Fields] AND ("respiration, artificial"[MeSH Terms] OR ("respiration"[All Fields] AND "artificial"[All Fields]) OR "artificial respiration"[All Fields] OR ("mechanical"[All Fields] AND "ventilation"[All Fields]) OR "mechanical ventilation"[All Fields])) AND extubation[All Fields] AND ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "infant, premature"[All Fields])	Todos, sin límite	Hasta febrero 2012	18/100	1/18
Embase	'extubation'/exp OR extubation AND mechanical AND ('ventilation'/exp OR ventilation) AND ('infant premature'/exp OR 'infant premature' OR 'infant premature'/exp OR 'infant premature')	Todos, sin límite	Hasta febrero 2012	14/145	

### Pregunta Nro. 18 y 19

¿En RNPT menores de 1000 gr y/o 28 semanas de edad gestacional o el mayor de 28 semanas y mas de 1000 gr pero mas de 7 días de ventilación, que requirió ventilación mecánica, es mas efectiva la extubación a CPAP nasal comparado con extubación a VMNI o cánula nasal?

¿En RN pretérmino mayor de 1000 gr y/o 28 semanas de edad gestacional con SDR que requirió ventilación convencional ¿es más efectiva la extubación a CPAP, comparado con cánula nasal o cámara cefálica?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
<b>PREGUNTA 18</b>					
Cochrane Central	EXTUBACION:TA	Cochrane Reviews	Incepción - enero 2012	1/13	1
Pubmed	((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*)) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract])) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psychlit)) OR (psychinfo OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract])) OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])) AND (CPAP OR continuous positive airway pressure) AND Infant, Newborn	Meta análisis	Incepción - enero 2012	9/173	2/9
EMBASE	#1.26 #1.23 AND #1.24 AND #1.25 58 #1.25 'infant newborn'/exp OR 'infant newborn' #1.24 'cpap'/exp OR cpap #1.23 #1.4 OR #1.9 OR #1.15 OR #1.22 AND [1974-2012]/py #1.22 #1.21 NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py #1.21 #1.20 NOT [letter]/lim AND [1974-2012]/py #1.20 #1.19 NOT [editorial]/lim AND [1974-2012]/py #1.19 #1.18 AND [review]/lim AND [1974-2012]/py #1.18 #1.16 OR #1.17 AND [1974-2012]/py #1.17 'selection criteria':ab AND [1974-2012]/py #1.16 'data extraction':ab AND [1974-2012]/py #1.15 #1.10 OR #1.11 OR #1.12 OR #1.13 OR #1.14 AND [1974-2012]/py	Meta análisis	Incepción-enero 2012	6/58	2/6

	#1.14 (relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py #1.13 (manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.12 (hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.11 bibliograph* :ab AND [1974-2012]/py #1.10 (reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py #1.9 #1.5 OR #1.6 OR #1.7 OR #1.8 AND [1974-2012]/py #1.8 psychlit:ab OR psyclit:ab AND [1974-2012]/py #1.7 embase:ab AND [1974-2012]/py #1.6 cochrane:ab AND [1974-2012]/py #1.5 cancerlit:ab AND [1974-2012]/py #1.4 #1.1 OR #1.2 OR #1.3 AND [1974-2012]/py #1.3 systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py #1.2 (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys* :ab,ti AND [1974-2012]/py #1.1 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py				
<b>ACTUALIZACIÓN DE LA BUSQUEDA DE LA RSL (DAVIES') PREGUNTA 18</b>					
Pubmed	infant, continuous positive airway* pressure AND random*	RCT	Enero 2007 - Enero 2012	8/87	2/8
Embase	infant, continuous positive airway* pressure AND random*	RCT	2008-2012	8/126	2/8
<b>ACTUALIZACIÓN DE LA BUSQUEDA DE LA RSL (WILKINSON<sup>2</sup>) PREGUNTA 18</b>					
Pubmed	random* AND (high flow nasal OR nasal cannula) AND infant, Newborn	RCT	Agosto 2010 - Enero 2012	0/4	0/0
Embase	#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND [2010-2012]/py #4 'high flow nasal' #3 'nasal cannula'/exp OR 'nasal cannula' #2 infant, AND ('newborn'/exp OR newborn) #1 random*	RCT	2010-2012	2/8	1/2
<b>PREGUNTA 19</b>					
Cochrane Central	EXTUBACION:TA	Cochrane Reviews	Incepción - enero 2012	1/13	1
Pubmed	(((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*)) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract])) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psyclit)) OR (psychinfo OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract])) OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])) AND (CPAP OR continuous positive airway pressure) AND Infant, Newborn	Meta análisis	Incepción - enero 2012	9/173	1/9



EMBASE	#1.26 #1.23 AND #1.24 AND #1.25 58 #1.25 'infant newborn'/exp OR 'infant newborn' #1.24 'cpap'/exp OR cpap #1.23 #1.4 OR #1.9 OR #1.15 OR #1.22 AND [1974-2012]/py #1.22 #1.21 NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py #1.21 #1.20 NOT [letter]/lim AND [1974-2012]/py #1.20 #1.19 NOT [editorial]/lim AND [1974-2012]/py #1.19 #1.18 AND [review]/lim AND [1974-2012]/py #1.18 #1.16 OR #1.17 AND [1974-2012]/py #1.17 'selection criteria':ab AND [1974-2012]/py #1.16 'data extraction':ab AND [1974-2012]/py #1.15 #1.10 OR #1.11 OR #1.12 OR #1.13 OR #1.14 AND [1974-2012]/py #1.14 (relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py #1.13 (manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.12 (hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.11 bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py #1.10 (reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py #1.9 #1.5 OR #1.6 OR #1.7 OR #1.8 AND [1974-2012]/py #1.8 psychlit:ab OR psyclit:ab AND [1974-2012]/py #1.7 embase:ab AND [1974-2012]/py #1.6 cochrane:ab AND [1974-2012]/py #1.5 cancerlit:ab AND [1974-2012]/py #1.4 #1.1 OR #1.2 OR #1.3 AND [1974-2012]/py #1.3 systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py #1.2 (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py #1.1 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py	Meta análisis	Incepción-enero 2012	6/58	1/6
<b>ACTUALIZACIÓN DE LA BUSQUEDA DE LA RSL (DAVIS<sup>3</sup>) PREGUNTA 19</b>					
Pubmed	infant, continuous positive airway* pressure AND random*	RCT	Diciembre 2008 - enero 2012	0/63	0/0
Embase	infant, continuous positive airway* pressure AND random*	RCT	2008-2012	0/126	0/0

### Pregunta 18

- Resultados de la búsqueda en pubmed 173 articulos
- Resultados de la búsqueda en EMBASE: 58 artículos
- Al quitar los duplicados quedaron 194 artículos.
- Después de leer los títulos y el resumen, se seleccionaron 8 artículos para evaluación completa<sup>1-3,5-10</sup>
- Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas para generar la recomendación<sup>1,2</sup>
- Se actualizó la búsqueda de los ensayos clínicos de las RSL

### Pregunta 19:

- Resultados de la búsqueda en pubmed 173 articulos
- Resultados de la búsqueda en EMBASE: 58 artículos
- Al quitar los duplicados quedaron 194 artículos
- Después de leer los títulos y el resumen, se seleccionaron 8 artículos para evaluación completa<sup>1-3,5-10</sup>
- Se seleccionó 1 revisión sistemática para generar la recomendación<sup>3</sup>
- Se actualizó la búsqueda de los ensayos clínicos de la RSL, sin encontrar nueva evidencia

## Pregunta Nro. 20

¿En RN pretérmino con SDR que requirió soporte ventilatorio invasivo es seguro y más eficaz la utilización de corticoides posnatales para facilitar la extubación, comparado con su no uso?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Pre seleccionados /Encontrados	En Tabla /pre seleccionados
Pubmed	((((((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract])) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psychlit)) OR (psychinfo OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract])) OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])) AND (Infant, Newborn))) AND (((steroid)) OR (corticosteroid)) OR (glucocorticoid))) AND ((Airway Extubation)) OR (extubation))	Meta análisis	Incepción - enero 2012	7/26	1/7
Embase	#1.26 #1.23 AND #1.24 AND #1.25 58 #1.25 'infant newborn'/exp OR 'infant newborn' #1.24 'corticosteroid'/exp OR corticosteroid AND ('extubation'/exp OR extubation) #1.23 #1.4 OR #1.9 OR #1.15 OR #1.22 AND [1974-2012]/py #1.22 #1.21 NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py #1.21 #1.20 NOT [letter]/lim AND [1974-2012]/py #1.20 #1.19 NOT [editorial]/lim AND [1974-2012]/py #1.19 #1.18 AND [review]/lim AND [1974-2012]/py #1.18 #1.16 OR #1.17 AND [1974-2012]/py #1.17 'selection criteria':ab AND [1974-2012]/py #1.16 'data extraction':ab AND [1974-2012]/py #1.15 #1.10 OR #1.11 OR #1.12 OR #1.13 OR #1.14 AND [1974-2012]/py #1.14 (relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py #1.13 (manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.12 (hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.11 bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py #1.10 (reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py		Incepción - enero 2012	6/55	1/6

	#1.9 #1.5 OR #1.6 OR #1.7 OR #1.8 AND [1974-2012]/py #1.8 psychlit:ab OR psychlit:ab AND [1974-2012]/py #1.7 embase:ab AND [1974-2012]/py #1.6 cochrane:ab AND [1974-2012]/py #1.5 cancerlit:ab AND [1974-2012]/py #1.4 #1.1 OR #1.2 OR #1.3 AND [1974-2012]/py #1.3 systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py #1.2 (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*::ab,ti AND [1974-2012]/py #1.1 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py				
<b>ACTUALIZACIÓN DE LA BUSQUEDA DE LA RSL (DAVIS*) PREGUNTA 20</b>					
Pubmed	(((((dexamethasone)) AND (extubation)) AND (infant, newborn))) AND (random*)	RCT	Noviembre 2007 - enero 2012	1/10	0/1
Embase	(((((dexamethasone)) AND (extubation)) AND (infant, newborn))) AND (random*)	RCT	2007 - 2012	0/18	0/0

### Pregunta Nro. 21

¿Cuál es el efecto en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, la incidencia de fugas, la incidencia de DBP y en la duración de la hospitalización de la ventilación sincronizada comparada con la ventilación convencional no sincronizada en recién nacidos pretérmino con SDR que requirieron soporte respiratorio mecánico posnatales para facilitar la extubación?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Pre seleccionados /Encontrados	En Tabla /pre seleccionados
Cochrane Central	EXTUBACION:TA	Cochrane Reviews	Incepción - enero 2012	1/13	1
Pubmed	((((((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*)) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract])) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psychlit)) OR (psychinfo OR pscinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract]))	Meta análisis	Incepción - enero 2012	17/165	1/17

	OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])) AND (newborn, infant)) AND (((((((high frequency positive pressure ventilation)) OR (synchronized mechanical ventilation)) OR (patient triggered ventilation assist control ventilation)) OR (synchronous intermittent mandatory ventilation)) OR (pressure regulated volume control ventilation)) OR (triggered ventilation)) OR (assist control ventilation))				
EMBASE	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys* :ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py OR (cancerlit:ab AND [1974-2012]/py OR (cochrane:ab AND [1974-2012]/py) OR (embase:ab AND [1974-2012]/py) OR (psychlit:ab OR psyclit:ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ((reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py OR (bibliograph* :ab AND [1974-2012]/py) OR ((hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ('data extraction':ab AND [1974-2012]/py OR ('selection criteria':ab AND [1974-2012]/py) AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py AND (assist AND ('control' OR 'control'/exp OR control) AND ('ventilation' OR 'ventilation'/exp OR ventilation) OR (triggered AND ('ventilation' OR 'ventilation'/exp OR ventilation)) OR ('pressure' OR 'pressure'/exp OR pressure AND regulated AND volume AND ('control' OR 'control'/exp OR control) AND ('ventilation' OR 'ventilation'/exp OR ventilation)) OR (synchronous AND intermittent AND mandatory AND ('ventilation' OR 'ventilation'/exp OR ventilation)) OR ('patient' OR 'patient'/exp OR patient AND triggered AND assist AND ('control' OR 'control'/exp OR control) AND ('ventilation' OR 'ventilation'/exp OR ventilation)) OR (synchronized AND mechanical AND ('ventilation' OR 'ventilation'/exp OR ventilation))) AND ('infant newborn'/exp OR 'infant newborn')	Meta análisis	Incepción-enero 2012	1/13	1/1
<b>ACTUALIZACIÓN DE LA BUSQUEDA DE LA RSL (GREENOUGH<sup>1</sup>) PREGUNTA 21</b>					
Pubmed	(high frequency positive pressure ventilation) OR (synchronized mechanical ventilation) OR (patient triggered ventilation assist control ventilation) OR (synchronous intermittent mandatory ventilation) OR (pressure regulated volume control ventilation) OR (triggered ventilation) OR (assist control ventilation)) AND random* AND newborn infant	RCT	Enero 2007 - Enero 2012	0/65	0

Embase	assist AND ('control'/de OR 'control'/exp OR 'control'/de) AND ('ventilation'/de OR 'ventilation'/exp OR 'ventilation'/de) OR (triggered AND ('ventilation'/de OR 'ventilation'/exp OR 'ventilation'/de)) OR ('pressure'/de OR 'pressure'/exp OR 'pressure'/de AND regulated AND volume AND ('control'/de OR 'control'/exp OR 'control'/de) AND ('ventilation'/de OR 'ventilation'/exp OR 'ventilation'/de)) OR (synchronous AND intermittent AND mandatory AND ('ventilation'/de OR 'ventilation'/exp OR 'ventilation'/de)) OR ('patient'/de OR 'patient'/exp OR 'patient'/de AND triggered AND assist AND ('control'/de OR 'control'/exp OR 'control'/de) AND ('ventilation'/de OR 'ventilation'/exp OR 'ventilation'/de)) OR (synchronized AND mechanical AND ('ventilation'/de OR 'ventilation'/exp OR 'ventilation'/de)) AND ('infant newborn'/exp OR 'infant newborn'/de) AND random* AND [2007-2012]/py	RCT	2007-2012	0/1	0/0
--------	--	-----	-----------	-----	-----

## Pregunta Nro. 22

¿Cuál es el efecto de la ventilación mecánica en las variables gasométricas de recién nacidos con SDR? Se adapta de la guía de ventilación mecánica del Recién nacido

**Tabla 2. Herramienta 3. Registro de resultados evaluación de calidad AGREE II**

Referencia	Evaluación global AGREE II	Puntaje Rigor en la elaboración	Puntaje independencia editorial	Incluida		Razones y comentarios
				Si	No	
Guía para la Ventilación Mecánica del Recién Nacido		91%	83%	x		Responde la pregunta 24

Herramienta 4. Análisis de contenido, alcances y vacíos en la información cubierta por la(s) guía(s) fuente

		Actual content of guidelines				Comments
		Indicate with ✓ if included in the guideline				
		CPG No.1 Guía para la Ventilación Mecánica del Recién Nacido	CPG No.2	CPG No.3	CPG No.4	
<b>Pregunta clínica N°24</b>						
Poblacion	Recién nacidos en ventilación mecánica	✓				
Intervencion	Ventilación mecánica	✓				
Profesionales/pacientes	Neonatólogo	✓				
Desenlace	Variables gasométricas objetivo	✓				
Establecimiento de salud	Hospitalario	✓				

### Herramienta 5. Matriz de recomendaciones modificada

	Recomendación	
	GPC No.1 Guía para la Ventilación Mecánica del Recién Nacido	GPC No.2
Pregunta No. 24	<p>Los valores de referencia generalmente aceptados de forma mayoritaria en la práctica clínica, establecen la normocapnia en sangre arterial entre 35–50 mmHg, y la normoxemia entre 50–60 mmHg para el recién nacido prematuro, y entre 50–70 mmHg para el nacido a término o próximo al término, y siempre que el pH se encuentre entre 7,25–7,45. (Grado D)</p> <p>No existen evidencias suficientes, ni a favor ni en contra, para recomendar de manera rutinaria la “hipercapnia permisiva” –definida con valores más elevados de PaCO<sub>2</sub> y pH &gt; 7,20– como una estrategia que reduzca mortalidad, morbilidad respiratoria o déficit en el neurodesarrollo. (Grado B)</p>	

### Herramienta 6. Tabla de referencia a la evidencia base de cada recomendación seleccionada para adaptación

	Título de la guía fuente: Guía para la Ventilación Mecánica del Recién Nacido					
Pregunta	Incluida		pagina	Recomendación	Grado	Referencias
	Si	No				
Pregunta No. 24	x		38	Los valores de referencia generalmente aceptados de forma mayoritaria en la práctica clínica, establecen la normocapnia en sangre arterial entre 35–50 mmHg, y la normoxemia entre 50–60 mmHg para el recién nacido prematuro, y entre 50–70 mmHg para el nacido a término o próximo al término, y siempre que el pH se encuentre entre	D	<p>*Clark RH, Gerstmann DR, Null DM Jr, et al. Prospective randomized comparison of high–frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. Pediatrics 1992; 89:5–12.<sup>1</sup></p> <p>*Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The Provo multicenter early high–frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. Pediatrics 1996; 98: 1044–1057.<sup>2</sup></p> <p>*Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, et al. High–frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater</p>



				7,25-7,45.	<p>risk for adverse outcomes. Pediatrics 1996; 98: 1035-1043.<sup>3</sup></p> <p>*Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Pratesi S, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Effects of pressure support ventilation plus volume guarantee vs. high-frequency oscillatory ventilation on lung inflammation in preterm infants. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 242-249.<sup>4</sup></p> <p>*Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Randomized, multicenter trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. J Perinatol. 2005; 25: 720-724.<sup>5</sup></p>
--	--	--	--	------------	--

Herramienta 7. Registro de la información disponible en cada guía fuente

		<b>Actual content of guidelines</b>	
		<b>Indicate with ✓ if included in the guideline</b>	
		<b>CPG No.1: Guía para la Ventilación Mecánica del Recién Nacido</b>	CPG No.2
SEARCH STRATEGY		✓	
EVIDENCE TABLES		No aplica porque es una pregunta genérica	
EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS REFERENCED		✓	

### Pregunta Nro. 23

¿En los recién nacidos Pretermino con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeina-Aminofilina) como tratamiento coadyudante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preselccionados
Pubmed	((((((((("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]) OR (metaanalys[All Fields] OR metaanalyse[All Fields] OR metaanalysen[All Fields] OR metaanalyser[All Fields] OR metaanalyses[All Fields] OR metaanalysis[All Fields] OR metaanalysis'[All Fields] OR metaanalyst[All Fields])) OR (meta analysable[All Fields] OR meta analyse[All Fields] OR meta analysed[All Fields] OR meta analysen[All Fields] OR meta analyser[All Fields] OR meta analysers[All Fields] OR meta analyses[All Fields] OR meta analyses/network[All Fields] OR meta analyses/reviews[All Fields] OR meta analyses/systematic[All Fields] OR meta analysia[All Fields] OR meta analysic[All Fields] OR meta analysing[All Fields] OR meta analysis[All Fields] OR meta analysis/further[All Fields] OR meta analysis/metaregression[All Fields] OR meta analysis/pathway[All Fields] OR meta analysis/practiced[All Fields] OR meta analysis/sr[All Fields] OR meta analysis/systematic[All Fields] OR meta analysis/systemic[All Fields] OR meta analysis's[All Fields] OR meta analysis2011[All Fields] OR meta analyses[All Fields] OR meta analysisevaluating[All Fields] OR meta analyst[All Fields] OR meta analysticians[All Fields] OR meta analysts[All Fields])) OR systematic[Title/Abstract] OR review[Title/Abstract] OR ((((((Cancerlit[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract]) OR Embase[Title/Abstract] OR (psychlit[All Fields] OR psychlit[All Fields])) OR (psychinfo[All Fields] OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl[All Fields] OR cinahl[Title/Abstract])) OR "science citation index"[Title/Abstract])) OR (((reference[Title/Abstract] OR (bibliograph[Title/Abstract] OR bibliographaphy[Title/Abstract] OR bibliographer[Title/Abstract] OR bibliographer's[Title/Abstract]	Revisiones sistemática	Incepción – enero 2012	3/143	1/3

	<p>OR bibliographers[Title/Abstract] OR  bibliographia[Title/Abstract] OR bibliographic[Title/Abstract]  OR bibliographica[Title/Abstract] OR  bibliographical[Title/Abstract] OR  bibliographically[Title/Abstract] OR  bibliographics[Title/Abstract] OR  bibliographicum[Title/Abstract] OR  bibliographie[Title/Abstract] OR bibliographies[Title/Abstract]  OR bibliographies/glossaries[Title/Abstract] OR  bibliographif[Title/Abstract] OR  bibliographiques[Title/Abstract] OR bibliography[Title/Abstract]  OR bibliography/reference[Title/Abstract] OR  bibliography's[Title/Abstract] OR  bibliographyc[Title/Abstract]) OR hand[Title/Abstract]) OR  manual[Title/Abstract]) OR relevant[Title/Abstract])) OR  ((((("data extraction"[Title/Abstract] OR "selection  criteria"[Title/Abstract]) NOT Editorial[ptyp]) NOT  Lectures[ptyp]) NOT "animals"[MeSH Terms:noexp])) AND  ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND  "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR  ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "infant,  newborn"[All Fields])) AND (((methylxanthines[All Fields] OR  ("caffeine"[MeSH Terms] OR "caffeine"[All Fields])) OR  ("aminophylline"[MeSH Terms] OR "aminophylline"[All Fields]))  OR ("theophylline"[MeSH Terms] OR "theophylline"[All Fields]))</p>				
Embase	<p>#1.30 #1.23 AND #1.28 AND #1.29  #1.29 'infant newborn'/exp OR 'infant newborn'  #1.28#1.24 OR #1.25 OR #1.26 OR #1.27  #1.27methylxanthines  #1.26'theophylline'/exp OR theophylline  #1.25'aminophylline'/exp OR aminophylline  #1.24 'cafein'/exp OR caffein  #1.23 #1.4 OR #1.9 OR #1.15 OR #1.22 AND [1974-2012]/py  #1.22 #1.21 NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND  [humans]/lim)) AND [1974-  2012]/py  #1.21 #1.20 NOT [letter]/lim AND [1974-2012]/py  #1.20 #1.19 NOT [editorial]/lim AND [1974-2012]/py  #1.19 #1.18 AND [review]/lim AND [1974-2012]/py</p>	Revisión sistemática	Incepción – enero 2012	3/201	1/3

	<p>#1.18 #1.16 OR #1.17 AND [1974-2012]/py  #1.17 'selection criteria':ab AND [1974-2012]/py  #1.16 'data extraction':ab AND [1974-2012]/py  #1.15 #1.10 OR #1.11 OR #1.12 OR #1.13 OR #1.14 AND [1974-2012]/py  #1.14 (relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py  #1.13 (manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py  #1.12 (hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py  #1.11 bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py  #1.10 (reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py  #1.9 #1.5 OR #1.6 OR #1.7 OR #1.8 AND [1974-2012]/py  #1.8 psychlit:ab OR psyclit:ab AND [1974-2012]/py  #1.7 embase:ab AND [1974-2012]/py  #1.6 cochrane:ab AND [1974-2012]/py  #1.5 cancerlit:ab AND [1974-2012]/py  #1.4 #1.1 OR #1.2 OR #1.3 AND [1974-2012]/py  #1.3 systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py  #1.2 (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py  #1.1 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py</p>				
Búsqueda manual por expertos	Se realizó una búsqueda de literatura por expertos para el tema de desenlaces de seguridad a largo plazo con la cafeína				4

## Pregunta Nro. 24 y 25

¿En presencia de líquido teñido de meconio, ¿la aspiración rutinaria de la cavidad oral antes de la salida de los hombros disminuye la incidencia de síndrome de aspiración de líquido meconiado comparado con la no aspiración?

¿En los recién nacidos con líquido amniótico meconiado y no vigorosos, ¿la intubación endotraqueal y aspiración de meconio, disminuye la incidencia de SALAM, comparado solo con aspiración de la cavidad oral?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
Pubmed	((((((((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*)) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract])))) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psyclit)) OR (psychinfo OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract])) OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])))) AND (Infant, Newborn)))) AND (((((meconium)) OR (meconium aspiration)) OR (meconium stained amniotic fluid)) OR (meconium stained))	Revisiones Sistemáticas - RCT	Incepción - enero 2012	18/132	Pregunta 26: 1/18 Pregunta 27: 1/18
Embase	#1.24 AND 'meconium stained amniotic fluid' AND ('meconium'/exp OR 'meconium') OR 'meconium'/exp OR meconium AND stained #1.23 #1.4 OR #1.9 OR #1.15 OR #1.22 AND [1974-2012]/py #1.22 #1.21 NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py #1.21 #1.20 NOT [letter]/lim AND [1974-2012]/py #1.20 #1.19 NOT [editorial]/lim AND [1974-2012]/py #1.19 #1.18 AND [review]/lim AND [1974-2012]/py #1.18 #1.16 OR #1.17 AND [1974-2012]/py #1.17 'selection criteria':ab AND [1974-2012]/py #1.16 'data extraction':ab AND [1974-2012]/py #1.15 #1.10 OR #1.11 OR #1.12 OR #1.13 OR #1.14 AND [1974-2012]/py #1.14 (relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py #1.13 (manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.12 (hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py	Revisions sistemáticas - RCT	Incepción - enero 2012	1/40	Pregunta 26: 0/1 Pregunta 27: 1/1

	#1.11 bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py #1.10 (reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py #1.9 #1.5 OR #1.6 OR #1.7 OR #1.8 AND [1974-2012]/py #1.8 psychlit:ab OR psyclit:ab AND [1974-2012]/py #1.7 embase:ab AND [1974-2012]/py #1.6 cochrane:ab AND [1974-2012]/py #1.5 cancerlit:ab AND [1974-2012]/py #1.4 #1.1 OR #1.2 OR #1.3 AND [1974-2012]/py #1.3 systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py #1.2 (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:.ab,ti AND [1974-2012]/py #1.1 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py				
<b>ACTUALIZACIÓN DE LA BUSQUEDA DE LA RSL (HALLIDAY) PREGUNTA 25</b>					
Pubmed	((((((((((((((((((clinical trial)) OR (randomized controlled trial)) OR (randomization)) OR (single blind procedure)) OR (double blind procedure)) OR (crossover procedure)) OR (placebo)) OR (randomized controlled trial[Title/Abstract])) OR (rct[Title/Abstract])) OR (random allocation[Title/Abstract])) OR (random allocated[Title/Abstract])) OR (allocated randomly)) OR (single blind[Title/Abstract])) OR (double blind)) OR (triple blind[Title/Abstract])) OR (placebo[Title/Abstract])) OR (prospective study)) OR (open label)) OR (open labeled[Title/Abstract]))) NOT (((((case study)) OR (case report[Title/Abstract])) OR (abstract report)) OR (letter)) AND (((("meconium"[MeSH Terms] OR "meconium"[All Fields]) AND stained[All Fields]) OR (("meconium"[MeSH Terms] OR "meconium"[All Fields]) AND stained[All Fields] AND ("amniotic fluid"[MeSH Terms] OR "amniotic fluid"[All Fields]) AND "fluid"[All Fields]) OR "amniotic fluid"[All Fields])))	RCT	Enero 2009 – enero 2011	0/28	0/0
Embase	'meconium stained amniotic fluid' AND random*	RCT	2009-2012	0/18	0/0

## Pregunta Nro. 26

¿En el RN con SALAM, ¿cuáles son las indicaciones para iniciar un soporte ventilatorio?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Pr eseleccionados / Encontrados	En Tabla /pre seleccionados
Pubmed	(((((((((((meta analysis)) OR (metaanalys*)) OR (meta analys*)) OR (systematic[Title/Abstract])) OR (review[Title/Abstract])) OR (((((((Cancerlit[Title/Abstract])) OR (Cochrane[Title/Abstract])) OR (Embase[Title/Abstract])) OR (psychlit OR psychlit)) OR (psychinfo OR psycinfo[Title/Abstract])) OR (cinahl OR cinhal[Title/Abstract])) OR ("science citation index"[Title/Abstract])) OR (((((reference[Title/Abstract])) OR (bibliograph*[Title/Abstract])) OR (hand[Title/Abstract])) OR (manual[Title/Abstract])) OR (relevant[Title/Abstract])) OR (((((((("data extraction"[Title/Abstract])) OR ("selection criteria"[Title/Abstract])) NOT (Editorial[ptyp])) NOT (Lectures[ptyp])) NOT (Animals[Mesh:noexp])) AND (Infant, Newborn)))) AND (((meconium)) OR (meconium aspiration)) OR (meconium stained amniotic fluid)) OR (meconium stained))	Revisiones Sistemáticas - RCT	Incepción - enero 2012	18/132	1/18
Embase	#1.24 AND 'meconium stained amniotic fluid' AND ('meconium'/exp OR 'meconium') OR 'meconium'/exp OR meconium AND stained #1.23 #1.4 OR #1.9 OR #1.15 OR #1.22 AND [1974-2012]/py #1.22 #1.21 NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py #1.21 #1.20 NOT [letter]/lim AND [1974-2012]/py #1.20 #1.19 NOT [editorial]/lim AND [1974-2012]/py #1.19 #1.18 AND [review]/lim AND [1974-2012]/py #1.18 #1.16 OR #1.17 AND [1974-2012]/py #1.17 'selection criteria':ab AND [1974-2012]/py #1.16 'data extraction':ab AND [1974-2012]/py #1.15 #1.10 OR #1.11 OR #1.12 OR #1.13 OR #1.14 AND [1974-2012]/py #1.14 (relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py #1.13 (manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.12 (hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #1.11 bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py #1.10 (reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py #1.9 #1.5 OR #1.6 OR #1.7 OR #1.8 AND [1974-2012]/py #1.8 psychlit:ab OR psychlit:ab AND [1974-2012]/py #1.7 embase:ab AND [1974-2012]/py #1.6 cochrane:ab AND [1974-2012]/py	Revisión sistemática s - RCT	Incepción - enero 2012	1/40	0/1



#1.5 cancerlit:ab AND [1974-2012]/py #1.4 #1.1 OR #1.2 OR #1.3 AND [1974-2012]/py #1.3 systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py #1.2 (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py #1.1 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py				
---	--	--	--	--

### Pregunta Nro. 27 y 28

Cuál es la efectividad y seguridad del CPAP comparado con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SALAM que requieren soporte ventilatorio?

Cuál es la efectividad y seguridad de la ventilación de alta frecuencia comparadas con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SDR por SALAM que requieren soporte ventilatorio?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
Pubmed	(((((meconium aspiration syndrome)) AND (mechanical ventilation)) AND (continuous positive airway pressure))) AND ((clinical [Title /Abstract] AND trial [Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random* [Title/Abstract] OR random allocation [MeSH Terms] OR therapeutic use [MeSH Subheading])	RCT	Incepción/ Diciembre 2011	0/10	0/0
Pubmed	(((((meconium aspiration syndrome)) AND (mechanical ventilation)) AND (high frequency ventilation))) AND ((clinical [Title /Abstract] AND trial [Title /Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	RCT	Incepción/ Diciembre 2011	0/50	0/0
Pubmed	((meconium aspiration syndrome treatment)) AND (mechanical ventilation)) AND (high frequency ventilation) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND infant[MeSH])	Human, English, spanish, newborn	Incepción/ Diciembre 2011	1/62	0/1 ( artículo de revisión)
Embase	meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome' AND ('cpap' /exp OR cpap) AND ('mechanical ventilation'/exp OR 'mechanical ventilation') AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' AND [1974-2012]/py OR('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' AND [1974-2012]/py) OR('randomization' /exp OR 'randomization' AND [1974-2012] /py)	RCT	Incepción/ Enero 2012	2/37	0/2 ( artículo de revisión y uno en animales)

	OR ('single blind procedure' /exp OR 'single blind procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('crossover procedure' /exp OR 'crossover procedure' AND [1974-2012] /py) OR ('placebo'/exp OR 'placebo' AND [1974-2012]/py) OR ('randomized controlled trial' :ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (rct:ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocation':ab AND [1974-2012] /py) OR ('random allocated':ab AND [1974-2012] /py) OR ('allocated randomly':ab AND [1974-2012] /py) OR ((allocated NEAR/2 random):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('single blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('double blind' :ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (((treble OR triple) NEXT/1 blind*) :ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (placebo*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('prospective study' /exp OR 'prospective study' AND [1974-2012]/py) OR ('open label' :ab,ti OR 'open labeled': ab,ti AND [1974-2012]/py)) AND [1974-2012]/py				
Embase	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND 19 1 Mar 2012 [1974-2012]/py OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py OR (cancerlit:ab AND [1974-2012]/py) OR (cochrane:ab AND [1974-2012]/py) OR (embase:ab AND [1974-2012]/py) OR (psychlit:ab OR psychlit:ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ((reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py) OR (bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py) OR ((hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ('data extraction':ab AND [1974-2012]/py) OR ('selection criteria':ab AND [1974-2012]/py) AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) AND ('meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome') AND ('mechanical ventilation'/exp OR 'mechanical ventilation')	Metanálisis	Incepción/ Enero 2012	0/19	0/0
Embase	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND 10 1 Mar 2012 [1974-2012]/py OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR (cancerlit:ab AND [1974-2012]/py) OR (cochrane:ab AND [1974-2012]/py) OR (embase:ab AND [1974-2012]/py) OR (psychlit:ab OR psychlit:ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ((reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py) OR (bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py) OR ((hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR	Metanálisis y Revisiones sistemáticas	Incepción/ Diciembre 2011	1/10	0/1 (artículo de revisión)

	((manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ('data extraction':ab AND [1974-2012]/py OR ('selection criteria':ab AND [1974-2012]/py) AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py AND ('meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome') AND ('cpap'/exp OR cpap)				
Embase	clinical-study'/exp OR 'case-control study'/exp OR 'family-study'/exp OR 'longitudinal-study'/exp OR 'retrospective -study'/exp OR ('prospective-study'/exp NOT 'randomized-controlled trials'/exp) OR 'cohort analysis'/exp OR cohort NEXT/1 (study OR studies) OR ('case control' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('follow up' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (observational NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (epidemiologic* NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('cross-sectional' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti AND ('mechanical ventilation'/exp OR 'mechanical ventilation') AND ('meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome') AND 'high frequency oscillatory ventilation	Estudios Observacionales	Incepción/ Enero 2012	/19	
Embase	clinical-study'/exp OR 'case-control study'/exp OR 'family-study'/exp OR 'longitudinal-study'/exp OR 'retrospective -study'/exp OR ('prospective-study'/exp NOT 'randomized-controlled trials'/exp) OR 'cohort analysis'/exp OR cohort NEXT/1 (study OR studies) OR ('case control' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('follow up' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (observational NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR (epidemiologic* NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti OR ('cross-sectional' NEXT/1 (study OR studies)):ab,ti AND ('mechanical ventilation'/exp OR 'mechanical ventilation') AND ('meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome') AND 'CPAP'	Estudios Observacionales	Incepción/ Enero 2012	0/56	0/0
Cochrane Central	meconium aspiration in Title, Abstract or Keywords and mechanical ventilation in Title, Abstract or Keywords and high frequency ventilation in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Central Register of Controlled Trials	Cochrane Reviews and Clinical trials registry	Incepción/ Diciembre 2011	0/0	0/0

### Pregunta Nro. 29,30,31 y 32

Cuales son la indicaciones de aplicación de surfactante en recién nacidos con Síndrome de aspiración de líquido amniótico meconiado (SALAM)

Cuál es el efecto de la aplicación de una sola dosis de surfactante comparado con la administración de una segunda dosis de este, en los recién nacidos con SALAM?

En recién nacidos con SALAM que requieren segunda dosis de surfactante, Es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera?

Cuál es la efectividad y seguridad de la aplicación de surfactante en bolo comparadas con el lavado en los recién nacidos con SALAM?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
Pubmed	((("meconium aspiration syndrome"[MeSH Terms] OR ("meconium"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "meconium aspiration syndrome"[All Fields]) AND ("surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action])) AND (((("surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action]) OR ("surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action])) OR ("pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR	RCT/ Metanálisis y Revisiones sistemáticas	Incepción/ Enero 2012	6/241	2/6

	("pulmonary"[All Fields] AND "surfactant"[All Fields]) OR "pulmonary surfactant"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action]))) AND (("meconium aspiration syndrome"[MeSH Terms] OR ("meconium"[All Fields] AND "aspiration"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "meconium aspiration syndrome"[All Fields]) OR ("meconium"[MeSH Terms] OR "meconium"[All Fields]))				
Cochrane Central	meconium aspiration síndrome and pulmonary surfactant	Mt analisis y RSL	Incepción/ Diciembre 2011	1	1

### Pregunta Nro. 33

Cuales son las indicaciones de usos de antibióticos en recién nacidos con síndrome de aspiración de líquido amniótico meconiado (SALAM)?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
Embase	'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome' AND ('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical trial' AND [1974-2012]/py OR ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' AND [1974-2012]/py) OR ('randomization'/exp OR 'randomization' AND [1974-2012]/py) OR ('single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('placebo'/exp OR 'placebo' AND [1974-2012]/py) OR ('randomized controlled trial':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (rct:ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocation':ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocated':ab AND [1974-2012]/py) OR ('allocated randomly':ab AND [1974-2012]/py) OR ((allocated NEAR/2 random):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('single blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('double	RCT	Incepción/ Enero 2012	6/26	3/6

	blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (((treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (placebo*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('prospective study'/exp OR 'prospective study' AND [1974-2012]/py) OR ('open label':ab,ti OR 'open labeled':ab,ti AND [1974-2012]/py)) NOT ('case study'/exp OR 'case study' AND [1974-2012]/py OR ('case report':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter' AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py				
Embase	aspiration syndrome' AND ('antibiotics'/exp OR antibiotics) AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py OR (cancerlit:ab AND [1974-2012]/py) OR (cochrane:ab AND [1974-2012]/py) OR (embase:ab AND [1974-2012]/py) OR (psychlit:ab OR psychlit:ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ((reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py OR (bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py) OR ((hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ('data extraction':ab AND [1974-2012]/py) OR ('selection criteria':ab AND [1974-2012]/py) AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py)) AND [1974-2012]/py	Metanálisis y RSL	Incepción/ Enero 2012	0/5	0
Cochrane Central	'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome' AND ('antibiotics'/exp OR antibiotics)	Cochrane Reviews and Clinical trials registry	Incepción/ Diciembre 2011	1/1	0/1

### Pregunta Nro. 34

En RN con neumonia neonatal que presentan falla respiratoria, Aplicar surfactante comparado con su no aplicación disminuye la gravedad de su enfermedad y sus complicaciones?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
Embase	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial' AND [1974-2012]/py OR ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' AND [1974-2012]/py) OR ('randomization'/exp OR 'randomization' AND [1974-2012]/py) OR ('single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('placebo'/exp OR 'placebo' AND [1974-2012]/py) OR ('randomized controlled trial':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (rct:ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocation':ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocated':ab AND [1974-2012]/py) OR ('allocated randomly':ab AND [1974-2012]/py) OR ((allocated NEAR/2 random):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('single blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('double blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (((treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (placebo*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('prospective study'/exp OR 'prospective study' AND [1974-2012]/py) OR ('open label':ab,ti OR 'open labeled':ab,ti AND [1974-2012]/py) NOT ('case study'/exp OR 'case study' AND [1974-2012]/py) OR ('case report':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter' AND	RCT	Incepción/ Enero 2012	2/38	0/2

	[1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py AND neonatal AND ('pneumonia'/exp OR pneumonia) AND ('surfactants'/exp OR surfactants)				
Embase	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py OR (cancerlit:ab AND [1974-2012]/py OR (cochrane:ab AND [1974-2012]/py) OR (embase:ab AND [1974-2012]/py) OR (psychlit:ab OR psychlit:ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ((reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py OR (bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py) OR ((hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ('data extraction':ab AND [1974-2012]/py OR ('selection criteria':ab AND [1974-2012]/py) AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py AND neonatal AND ('pneumonia'/exp OR pneumonia) AND ('surfactants'/exp OR surfactants)	Metanálisis y Revisiones sistemáticas	Incepción/ Enero 2012	1/11	1/1
Cochrane Central	Pneumonia AND surfactants	Cochrane Reviews and Clinical trials registry	Incepción/ Febrero 2012	1/1	1/1



### Pregunta Nro. 35

Cuáles son las indicaciones de soporte ventilatorio en recién nacidos con SDR secundario a neumonía neonatal?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
Embase	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial' AND [1974-2012]/py OR ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' AND [1974-2012]/py) OR ('randomization'/exp OR 'randomization' AND [1974-2012]/py) OR ('single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' AND [1974-2012]/py) OR ('placebo'/exp OR 'placebo' AND [1974-2012]/py) OR ('randomized controlled trial':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (rct:ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocation':ab AND [1974-2012]/py) OR ('random allocated':ab AND [1974-2012]/py) OR ('allocated randomly':ab AND [1974-2012]/py) OR ((allocated NEAR/2 random):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('single blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('double blind':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (((treble OR triple) NEXT/1 blind*):ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (placebo*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('prospective study'/exp OR 'prospective study' AND [1974-2012]/py) OR ('open label':ab,ti OR 'open labeled':ab,ti AND [1974-2012]/py) NOT ('case study'/exp OR 'case study' AND [1974-2012]/py) OR ('case report':ab,ti AND [1974-2012]/py) OR ('abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter' AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py AND neonatal AND ('pneumonia'/exp OR pneumonia) AND ('mechanical ventilation'/exp OR 'mechanical ventilation') OR ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis' AND [1974-2012]/py) OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti AND [1974-2012]/py) OR (systematic NEAR/1 (review? OR overview?) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py OR (cancerlit:ab AND [1974-2012]/py) OR (cochrane:ab	RCT/ Metanálisis y Revisiones sistemáticas	Incepción/ Enero 2012	0/115	0/0

	AND [1974-2012]/py) OR (embase:ab AND [1974-2012]/py) OR (psychlit:ab OR psychlit:ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ((reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py OR (bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py) OR ((hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py) OR ((relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py) OR ('data extraction':ab AND [1974-2012]/py OR ('selection criteria':ab AND [1974-2012]/py) AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py) AND [1974-2012]/py AND neonatal AND ('pneumonia'/exp OR pneumonia) AND ('mechanical ventilation'/exp OR 'mechanical ventilation'))				
Cochrane Central	(pneumonia OR pneumonia neonatal )AND mechanical ventilation	Cochrane Reviews and Clinical trials registry	Incepción/ Diciembre 2011	0/0	0/0

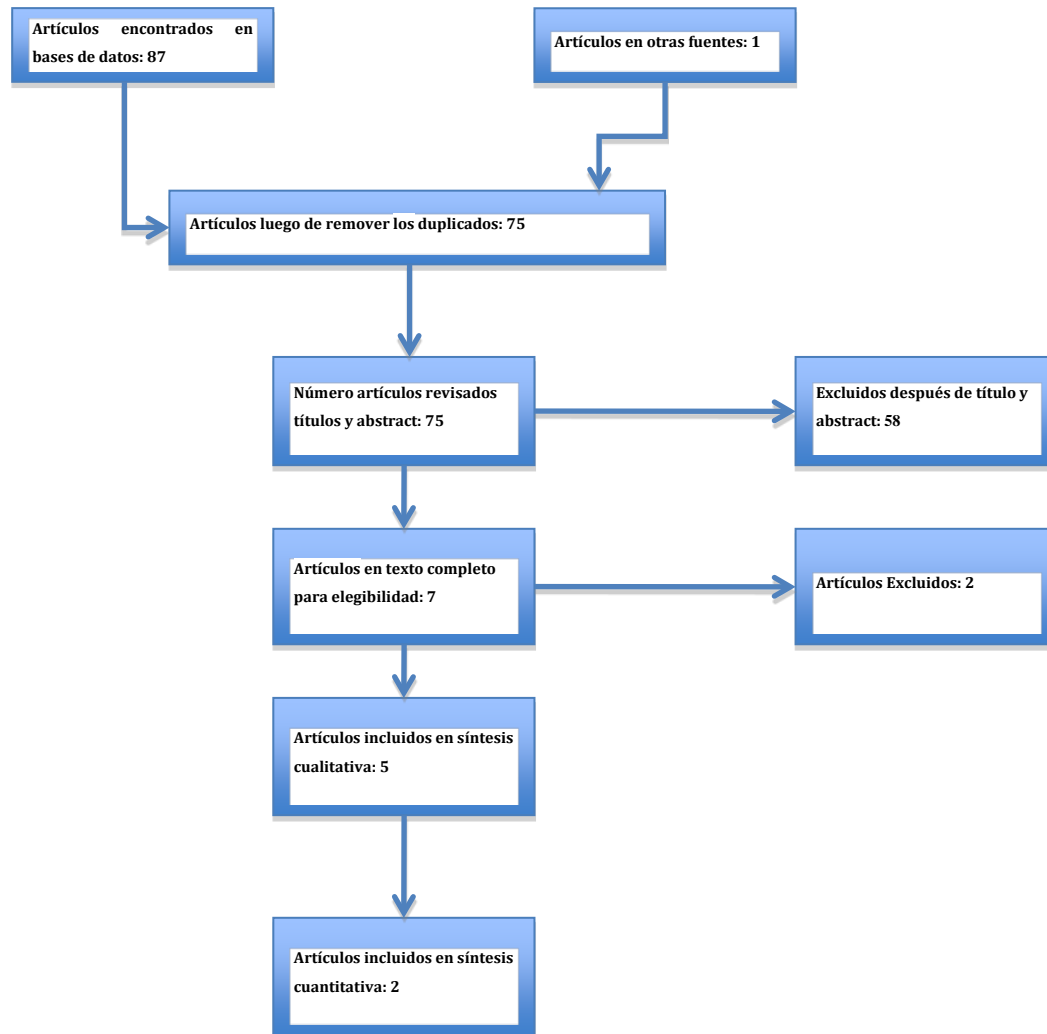
### Pregunta Nro. 36 y 37

Cuál es el efecto de la práctica de cesárea electiva, sin trabajo de parto, antes de la semana 38 de gestación, comparado con realizarla a las 38 o más semanas en la incidencia de taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN).

¿Cuál es el efecto en la incidencia de TTRN de la aplicación de corticoides (betametasona, dexametasona, hidrocortisona) comparado con su no aplicación previo a cesárea electiva en mujeres con < de 38 semanas de gestación?

- Base de Datos: Medline, Embase, Librería Cochrane
- Estrategia (términos): antenatal AND ('corticosteroids'/exp OR corticosteroids) AND ('metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR (meta NEXT/1 analy\*):ab,ti OR metaanalys\*:ab,ti OR systematic NEAR/1 (review? OR overview?) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR (reference NEXT/1 search\*):ab OR bibliograph\*:ab OR (hand NEXT/1 search\*):ab OR (manual NEXT/1 search\*):ab OR (relevant NEXT/1 journal\*):ab OR ('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)))) AND ('late preterm birth' OR 'newborn'/exp OR newborn OR (transient AND ('tachypnea'/exp OR tachypnea) AND of AND the AND ('newborn'/exp OR newborn)))
- Tipo de artículo: Ensayo clínico controlado, revisión sistemática de literatura, meta análisis, guía de práctica clínica, estudio de cohorte
- Período buscado: Incepción –enero 2012
- Fecha de búsqueda: Dic/2011 – Ene / 2012

Ilustración 1 Flujograma de la revisión de literatura



ID Estudio, estrategia, tamaño total	Grupos de Tratamiento, tamaño e intervenciones	Población de estudio	Calidad diseño	Resultados	Comentarios
<p><i>Cochrane database of systematic reviews (Online)</i> 2009(4):CD006614. <sup>1</sup></p>	<p>La administración profiláctica de corticosteroides a la madre en comparación con placebo o ningún tratamiento</p>	<p>Administración profiláctica de betametasona (N = 467) versus el tratamiento habitual sin esteroides (n = 475). En mujeres con embarazos de feto único o doble a término (37 + 0 semanas o más) que se someten a cesárea bajo anestesia general o regional. No se consideraron los embarazos de trillizos por su baja prevalencia.</p>	<p>Revisión sistemática de literatura</p>	<p>Riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales por morbilidad respiratoria (RR 0,15, IC 95%: 0,03 a 0,64). Incidencia del síndrome de dificultad respiratoria neonatal (RR 0,32, IC 95%: 0,07 a 1,58), Incidencia de taquipnea transitoria del recién nacido (RR 0,52, IC 95%: 0,25 a 1,11) Necesidad de ventilación mecánica (RR 4,07, IC 95% 0,46 a 36,27) Duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (MD) -2.14 días, IC 95% -5,58 a 1,30).</p>	
<p>National Guideline C. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). <sup>2</sup></p>	<p># 9</p>		<p>Guía de práctica clínica</p>	<p>¿Quién debe recibir corticosteroides prenatales? Corticosteroides prenatales se debe dar a todas las mujeres para las cuales se prevé una cesárea electiva antes del 38 +6 semanas de gestación</p>	
<p>BMJ 2011;342:d 1696. <sup>3</sup></p>	<p>Betametasona 12 mg o placebo por vía intramuscular durante dos días consecutivos...</p>	<p>Las mujeres con 34-36 semanas de embarazo con riesgo de parto prematuro inminente.</p>	<p>Ensayo clínico con asignación aleatoria</p>	<p>La tasa de síndrome de dificultad respiratoria (dos (1,4%) en el grupo de esteroides, uno (0,8%) en el grupo placebo, p = 0,54 Tasa de taquipnea transitoria (34 (24%) v 29 (22%), p = 0,77). Riesgo de morbilidad ajustado</p>	<p>El tratamiento prenatal con corticoides en la 34-36 semanas de embarazo no reduce la incidencia de trastornos respiratorios en</p>

				fue de 1,12 (Intervalo de confianza del 95%: 0,74 un 1,70)	los recién nacidos
<i>BMJ</i> 2005;331(7518):662. <sup>4</sup>	El grupo de tratamiento recibió dos dosis intramusculares de 12 mg de betametasona en las 48 horas antes del parto. El grupo de control recibió el tratamiento habitual.	Las madres eran elegibles para el ensayo si la cesárea fue planeada en 37 semanas de gestación o más allá.	Multicentrico aleatorizado pragmático	Ingreso a la unidad de cuidados especiales neonatales. 35 niños entraron en estas unidades con dificultad respiratoria, 24 en el grupo control y 11 en el grupo de tratamiento (p = 0,021). La incidencia de la admisión con dificultad respiratoria= 0.051 en el grupo control y 0,024 en el grupo tratamiento. Riesgo relativo de 0,46 a favor del tratamiento (95% intervalo de confianza 0,23 a 0,93)	Betametasona prenatal y retrasar el parto hasta la semana 39 tanto para reducir las admisiones a las unidades de cuidados especiales del bebé con dificultad respiratoria después de la cesárea electiva a término.
<i>Am J Perinatol</i> 2008;25(2):79–84. <sup>5</sup>	Incidencia de los trastornos respiratorios en los recién nacidos únicos nacidos entre el 34 y 36 semanas de gestación que fueron expuestos a corticosteroides prenatales, en comparación con los recién nacidos que no fueron expuestos. Los corticoides utilizados incluyen betametasona, dos dosis de 12 mg administrado por vía intramuscular 24 horas de diferencia, o la dexametasona, 6 mg administrada por vía intramuscular cada 12 horas para un total de	Del 1 de enero de 2000, y 31 de diciembre de 2004, 1078 neonatos nacidos entre 34 y 36 semanas de gestación.	Estudio de cohorte con información retrospectiva	La información relativa a los corticosteroides prenatales estaba disponible en 1044: 574 neonatos (53,2%) fueron expuestos a corticosteroides prenatales y los 470 restantes no (43,6%). 1018 recién nacidos fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Se diagnosticaron trastornos respiratorios en 140 de los expuestos a esteroides prenatales (24,4%) y en 382 del grupo no expuesto (81,3%) (p <0,0001). Doscientos diez recién nacidos (20,6%) desarrollaron RDS: de los cuales 43 fueron expuestos a corticosteroides prenatales y	Se necesitan más estudios para determinar si la administración de corticoides prenatales a las mujeres que experimentan trabajo de parto prematuro después de 34 semanas de gestación se asocia con un efecto beneficioso similar.

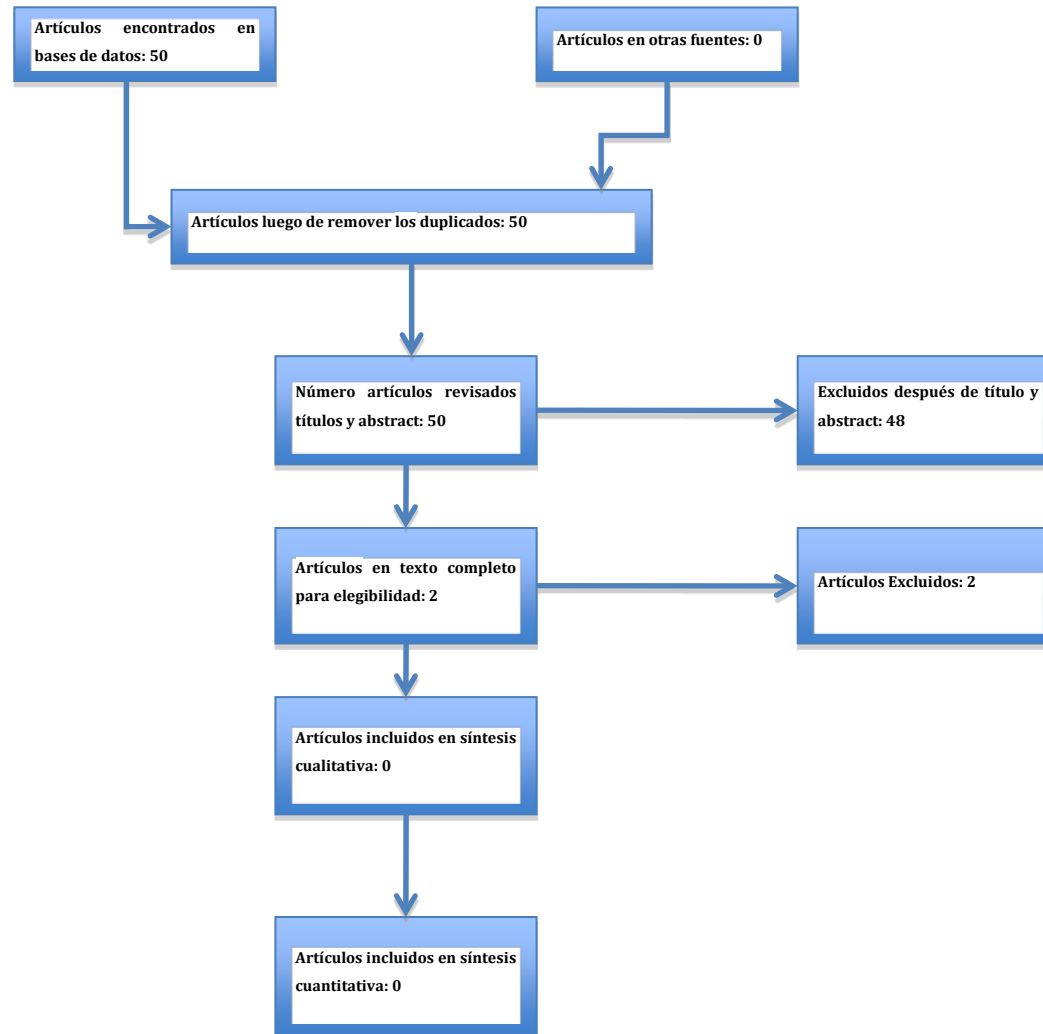
	cuatro dosis			167 no (incidencia de SDR fue del 7,5% y 35,5%, respectivamente; p1/40.0001). Parece ser que la exposición de los embarazos de feto único a los corticosteroides prenatales entre 24 y 34 semanas de gestación se asocia con una incidencia significativamente menor de los trastornos respiratorios en recién nacidos a las 34 a 36 semanas de gestación.	
--	--------------	--	--	--	--

### Pregunta Nro. 38

En el paciente a término o cercano al término con taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN), ¿en qué situaciones se debe considerar la ventilación mecánica?

- Base de Datos: Medline, Embase, Librería Cochrane
- Estrategia (términos): 'late preterm birth' OR 'newborn' OR 'transient tachypnea of the newborn' AND ('mechanical ventilation' OR 'assisted ventilation' OR 'noninvasive ventilation' OR 'nasal intermittent positive pressure ventilation' OR 'ventilation artificial'/exp OR 'ventilación artificial' OR 'ventilación intermitente mandatoria'/exp OR 'ventilación intermitente mandatoria' OR 'ventilators mechanical'/exp OR 'ventilators mechanical' OR 'ventilación intermitente positive pressure'/exp OR 'ventilación intermitente positive pressure') AND ('metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR (meta NEXT/1 analy\*):ab,ti OR metaanalys\*:ab,ti OR systematic NEAR/1 (review? OR overview?) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR (reference NEXT/1 search\*):ab OR bibliograph\*:ab OR (hand NEXT/1 search\*):ab OR (manual NEXT/1 search\*):ab OR (relevant NEXT/1 journal\*):ab OR ('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)))) AND ('evidence based practice'/de OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND 'neonatal respiratory distress syndrome'/de

- Tipo de artículo: Ensayo clínico controlado, revision sistematica de literature, meta analisis, guia de practica clinica, estudio de cohorte
- Período buscado: Incepción –enero 2012
- Fecha de búsqueda: Dic/2011 – Ene / 2012



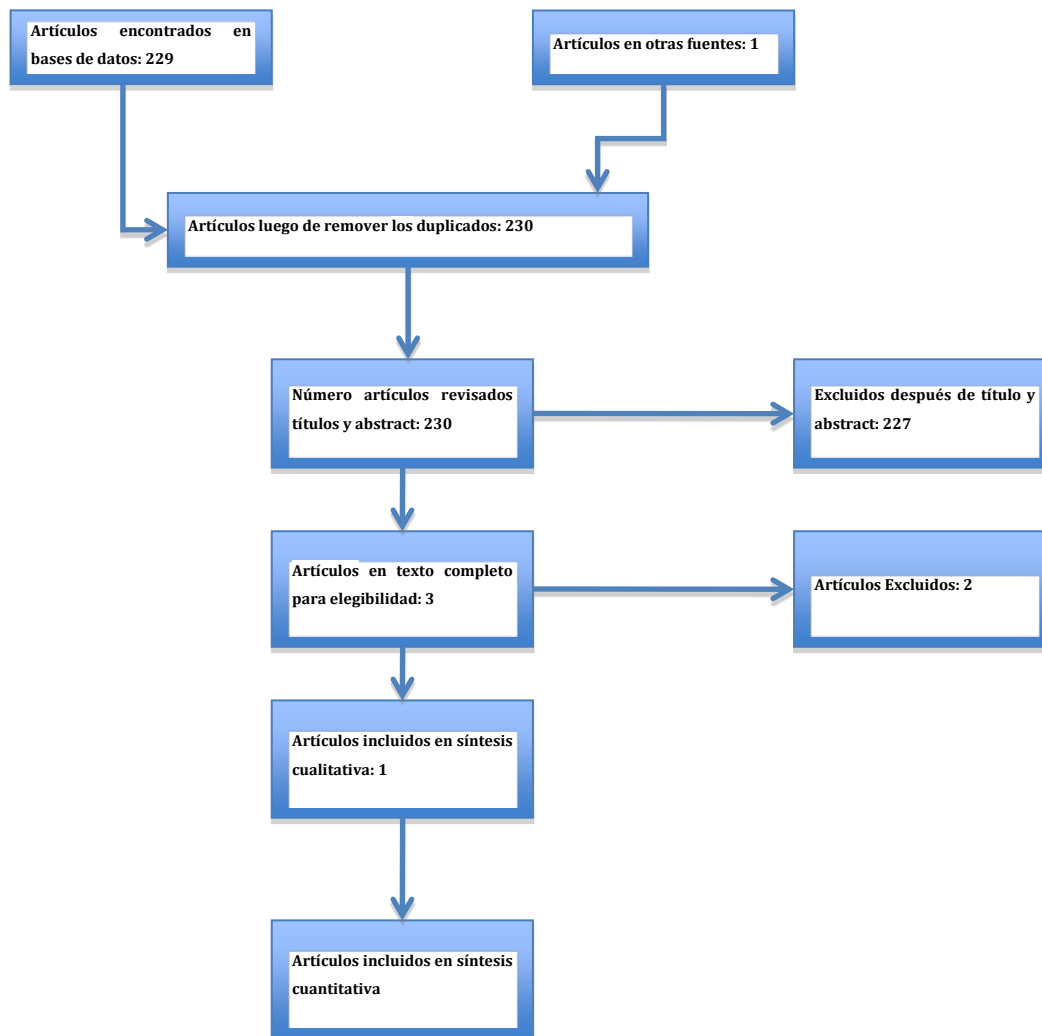


Artículos excluidos	Razón de exclusión
<p>Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in preterm infants with pulmonary dysfunction: systematic review and meta-analyses. <i>Pediatrics</i>. 1997;100(5):E6.</p>	<p>Los estudios se incluyeron si la intervención fue ventilación de alta frecuencia oscilatoria electiva (VAFO) en comparación con la ventilación convencional. VAFO podría ser ya sea con un oscilador verdadero utilizando una bomba de pistón o una membrana electromagnético oscilante, o con un interruptor de flujo de alta frecuencia utilizando un sistema Venturi.</p> <p>Los estudios se incluyeron si los participantes eran prematuros (&lt;35 semanas de edad gestacional) o de bajo peso al nacer (&lt;2.000 g de peso al nacer) con síndrome de dificultad respiratoria que se considera necesita ventilacion.</p>
<p>Cools F, Askie LM, Offringa M. Elective high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. <i>BMC pediatrics</i>. 2009;9:33.</p>	<p>Ensayos controlados aleatorios que comparan la VAFO y la CV en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer con SDR, a quienes se les suministra IPPV. La asignación al azar y el comienzo del tratamiento debían realizarse lo más pronto posible después del inicio del IPPV y por lo general en las primeras 12 horas de vida.</p> <p>El objetivo de esta revisión es determinar el efecto del uso electivo de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) en comparación con la ventilación convencional (VC) en recién nacidos prematuros con asistencia respiratoria mecánica por síndrome de dificultad respiratoria (SDR), sobre la incidencia de las enfermedades crónicas enfermedad pulmonar, la mortalidad y otras complicaciones asociadas con la prematuridad y la ventilación asistida.</p>

### Pregunta Nro. 39

¿Cuál es la sensibilidad, la especificidad y el LR del de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN)?

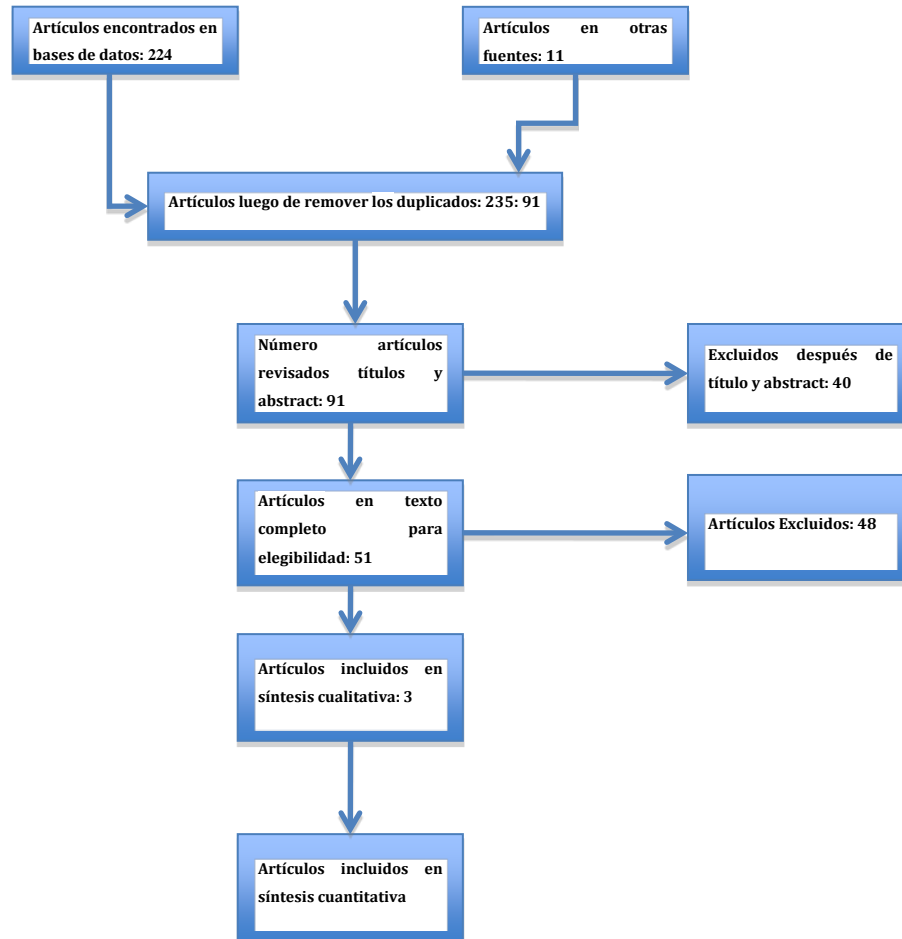
- Base de Datos: Medline, Embase, Librería Cochrane
- Estrategia (términos): 'newborn'/exp OR newborn AND ('persistent pulmonary hypertension of the newborn' OR 'persistent fetal circulation syndrome'/exp OR 'persistent fetal circulation syndrome' OR 'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome') AND ('sensitivity' OR 'specificity' OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR (('pretest' OR pretest) NEXT/1 probability):ab,ti OR ('post test' NEXT/1 probability):ab,ti OR 'predictive value':ab,ti OR 'predictive values':ab,ti OR 'likelihood ratio':ab,ti OR 'likelihood ratios':ab,ti OR 'diagnostic accuracy':ab,ti)
- Tipo de artículo: Ensayo clínico controlado, revision sistematica de literature, meta analisis, guia de practica clinica, estudio de cohorte
- Período buscado: Incepción -enero 2012
- Fecha de búsqueda: Dic/2011 – Ene / 2012
- Preseleccionados/Encontrados: 1/230



### Pregunta Nro. 40 y 41

¿Cuáles son las indicaciones del uso de óxido nítrico (ONi) inhalado en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN)?

¿Cuál es la dosis efectiva y segura del óxido nítrico (ONi) inhalado en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN)?



### Indicaciones y dosis ONi

ID Estudio, estrategia, tamaño total	Grupos de Tratamiento, tamaño e intervenciones	Población de estudio	Calidad diseño - conducción	Resultados	Comentarios
<p><i>Cochrane database of systematic reviews (Online)2000(2): CD000399.</i><sup>1</sup></p>	<p>Siete de los ensayos compararon ONi con un control (placebo o atención estándar sin ONi)</p>	<p>En recién nacidos con gravedad moderada o grave de las puntuaciones de la enfermedad.</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis con calidad adecuada</p>	<p>La reducción parece ser enteramente una reducción en la necesidad de ECMO, la mortalidad no se reduce. La oxigenación mejora en aproximadamente el 50% de los niños que recibieron óxido nítrico. El Índice de Oxigenación disminuye en un promedio (ponderado) de 15,1 entre 30 y 60 minutos después de comenzar la terapia y la PaO<sub>2</sub> aumenta en una media de 53 mmHg.</p>	
<p><i>Revista do Hospital das Clínicas</i> 2000;55(4):145-54. <sup>2</sup></p>	<p>El grupo tratado recibió la administración de ONi inhalado por la cánula traqueal. El grupo control se logró con el tratamiento convencional.</p>	<p>Recien nacidos &gt; 37 semanas de edad gestacional), o cerca de (&gt; 34 &lt;37 semanas de edad gestacional), con menos de 28 días de edad al inicio del estudio, con diagnóstico de hipertensión pulmonar persistente hypoxemica realizado por ecocardiografía</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis con calidad adecuada</p>	<p>Para los bebés sin hernia diafragmática la mortalidad (odds ratio típico: 1.04, IC 95%: 0,6 to1.8), la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (riesgo relativo: 0,73, IC 95%: 0,60 a 0,90) , y la oxigenación (PaO<sub>2</sub> por amean de 53,3 mm Hg, IC 95%: 44,8 a 61,4; el índice de oxigenación en una media de -12,2, IC 95%: -14,1 a -9,9).</p>	<p>Para los bebés sin hernia diafragmática congénita, el NO inhalado no cambió la mortalidad (odds ratio típico: 1.04, IC 95%: 0,6 a 1,8), la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea se redujo (riesgo relativo: 0,73, IC 95%: 0,60 a 0,90), y la oxigenación se ha mejorado (PaO<sub>2</sub> por amean de 53,3 mm Hg, IC 95%: 44,8 a 61,4; el índice de oxigenación en una media de -12,2, IC 95%: -14,1 a -9,9). NO inhalado mejora la oxigenación y reduce la necesidad de ECMO en los recién nacidos con hipertensión</p>

					pulmonar persistente
American Association for Respiratory Care, 2005:41. <sup>6</sup>				La población más adecuado para INO terapia incluye recién nacidos a término o casi a término (es decir, > 34 semanas de gestación) con menos de 14 días de edad, que requieren ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria hipóxica. La evidencia clínica de la PPHN es determinada por la presencia de un gradiente entre la SpO <sub>2</sub> pre-y post-ductal ductal. La ecocardiografía se utiliza a menudo para confirmar la presencia de hipertensión pulmonar y para determinar si las estructuras cardíacas y sus funciones son normales.	

## Pregunta Nro. 42

¿En los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN) a quienes se les suministra oxido nítrico (ONi) inhalado es mas efectivo el uso de ventilación de alta frecuencia comparado con la ventilación convencional?

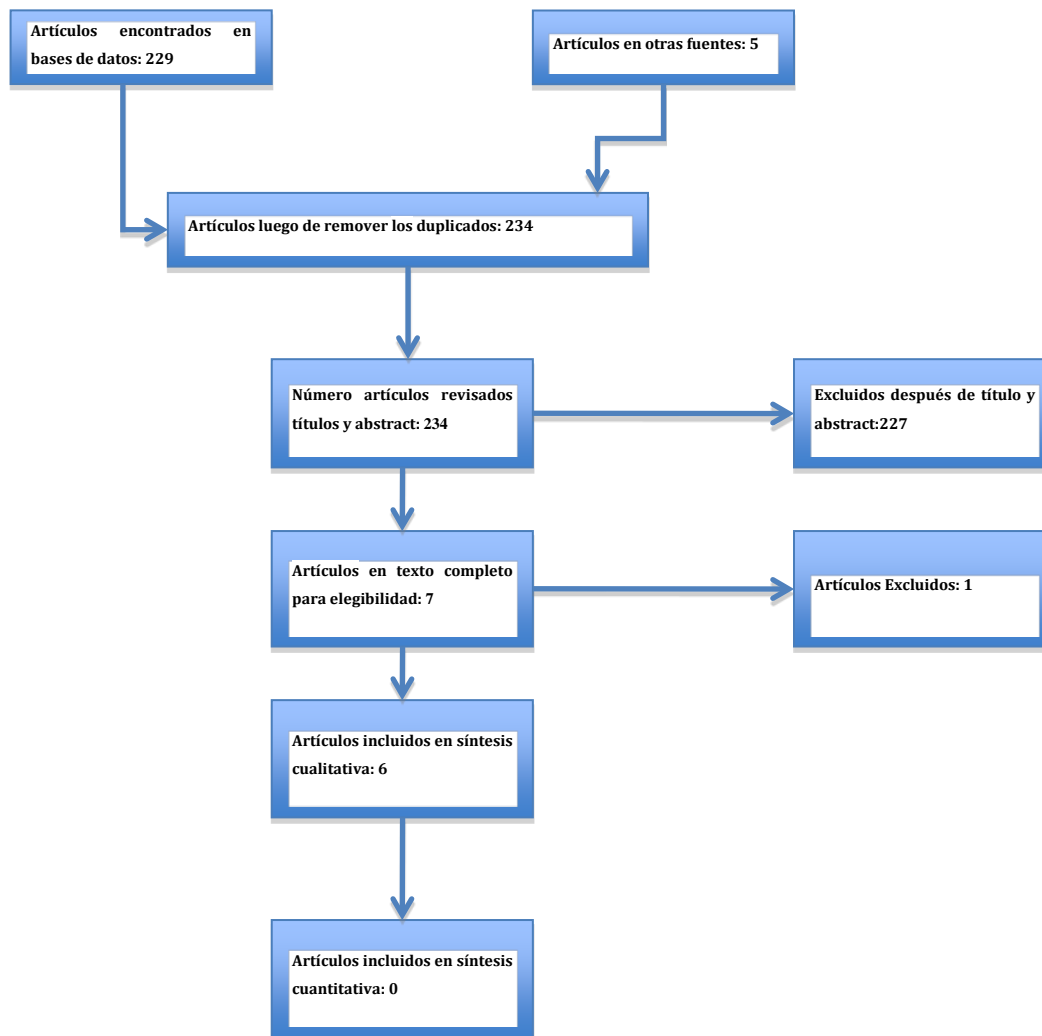
Base de Datos: Medline, Embase, Librería Cochrane

Estrategia (términos): 'newborn'/exp OR newborn AND ('persistent pulmonary hypertension of the newborn' OR 'persistent fetal circulation syndrome'/exp OR 'persistent fetal circulation syndrome' OR 'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome') OR 'mechanical ventilation' OR 'assisted ventilation' OR 'ventilation artificial'/exp OR 'ventilation artificial' OR 'ventilation intermittent mandatory'/exp OR 'ventilation intermittent mandatory' OR 'ventilators mechanical'/exp OR 'ventilators mechanical' OR 'ventilation intermittent positive pressure'/exp OR ventilation intermittent positive pressure' OR 'high frequency ventilation'/exp OR 'high frequency ventilation' AND ('metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR (meta NEXT/1 analy\*):ab,ti OR metaanalys\*:ab,ti OR systematic NEAR/1 (review? OR overview?) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR (reference NEXT/1 search\*):ab OR bibliograph\*:ab OR (hand NEXT/1 search\*):ab OR (manual NEXT/1 search\*):ab OR (relevant NEXT/1 journal\*):ab OR ('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)))) AND ('metaanalysis'/de OR 'practice guideline'/de OR 'systematic review'/de) AND 'neonatal respiratory distress syndrome'/de

Tipo de artículo: Ensayo clínico controlado, revisión sistemática de literatura, meta análisis, guía de práctica clínica, estudio de cohorte

Período buscado: Incepción -enero 2012

Fecha de búsqueda: Dic/2011 - Ene / 2012



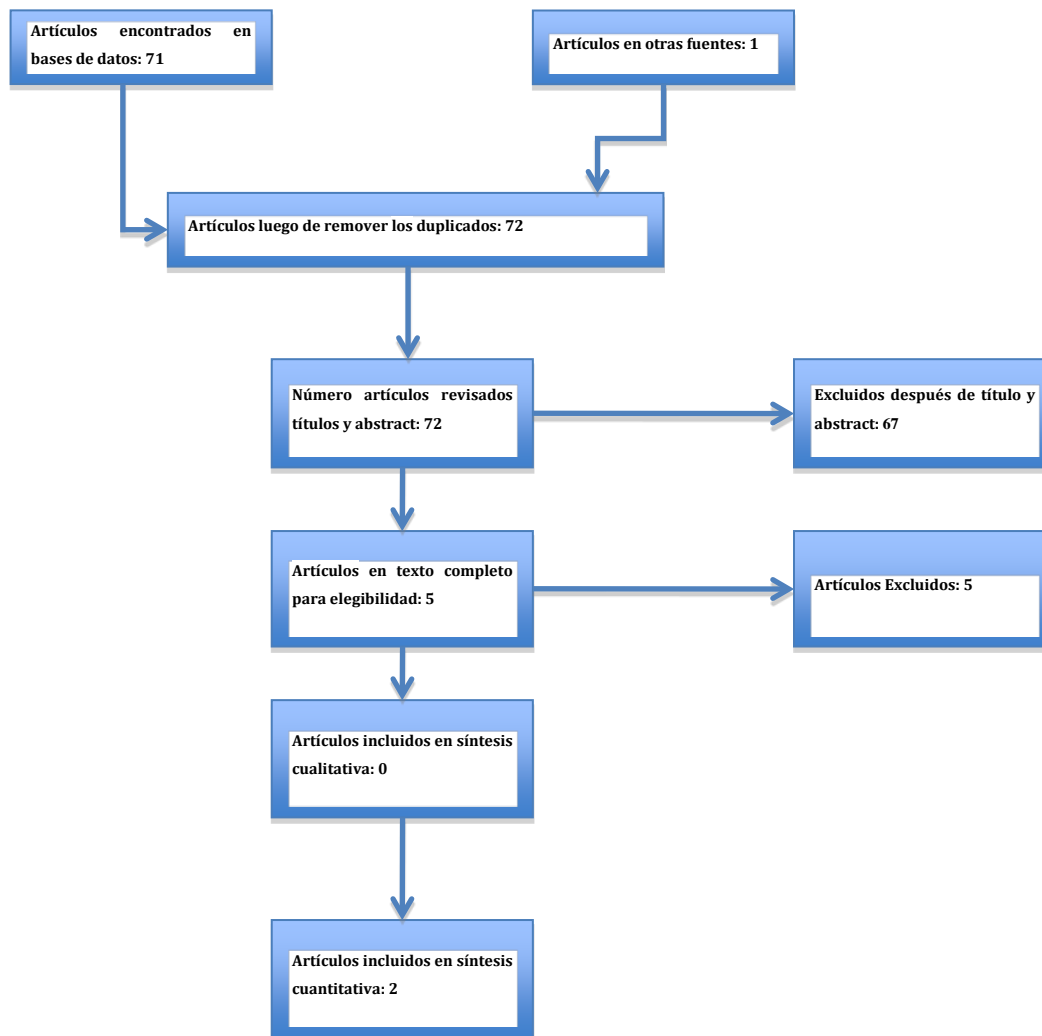


<b>ID Estudio, estrategia, tamaño total</b>	<b>Grupos de Tratamiento, tamaño e intervenciones</b>	<b>Población de estudio</b>	<b>Calidad diseño</b>	<b>Resultados</b>	<b>Comentarios</b>
Clinics in Perinatology 2007;34(1):129-44.	Ventilación de alta frecuencia, Oni, ventilación convencional	Recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente		Revisión de la literatura apoya el uso de ventilación de alta frecuencia con ONi para maximizar los efectos de oxigenación y tratamiento en la insuficiencia respiratoria hipoxémica, en particular en los bebés que sufren de hipertensión pulmonar.	
Lancet 1999;354(9184):1061-65.	Se comparan iNO más ventilación convencional o VAFO sin Oni.	205 recién nacidos con diferentes patologías	Ensayo clínico con asignación aleatoria, multicentrico y estratificado por patología	Llegamos a la conclusión que el tratamiento con ONi VAFO más a menudo es más exitoso que el tratamiento con VAFO o ONi solo en hipertensión pulmonar persistente (HPPRN) grave. Las diferencias en las respuestas están en parte relacionadas con la enfermedad específica asociada con hipertensión pulmonar persistente.	
Pediatric Pulmonology 1999;28(1):24-30.	Ventilación de alta frecuencia mas ONi	24 recién nacidos con diferentes patologías de base	Serie de casos con análisis entre quienes responden y quienes no	NO inhalado a 20 ppm, después de una ventilación adecuada durante 2 horas sin respuesta significativa, podría ser utilizado para identificar la mayoría de los pacientes que no responden a fin de buscar otras alternativas.	
J Perinatol 2005;25(11):720-24.	Eficacia y seguridad de la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) en comparación con la ventilación convencional (CV)	Insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término			
Critical Care 1999;3(1):4.	Oni y diferentes tipos de ventilacion	Neonatos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN)	Serie de casos	Comparan la función pulmonar de los niños expuestos a Oni con controles de su edad entre 4 y 12 meses después	

### Pregunta Nro. 43

¿En los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN) es más efectivo la aplicación de relajantes musculares comparado con su no aplicación?

- Base de Datos: Medline, Embase, Librería Cochrane
- Estrategia (términos): 'metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR (meta NEXT/1 analy\*):ab,ti OR metaanalys\*:ab,ti OR systematic NEAR/1 (review? OR overview?) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR (reference NEXT/1 search\*):ab OR bibliograph\*:ab OR (hand NEXT/1 search\*):ab OR (manual NEXT/1 search\*):ab OR (relevant NEXT/1 journal\*):ab OR ('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim))) AND ('muscle relaxant'/exp OR 'muscle relaxant') AND ('newborn'/exp OR newborn AND ('persistent pulmonary hypertension of the newborn' OR 'persistent fetal circulation syndrome'/exp OR 'persistent fetal circulation syndrome' OR 'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome') OR 'mechanical ventilation' OR 'assisted ventilation' OR 'ventilation artificial'/exp OR 'ventilation artificial' OR 'ventilation intermittent mandatory'/exp OR 'ventilation intermittent mandatory' OR 'ventilators mechanical'/exp OR 'ventilators mechanical' OR 'ventilation intermittent positive pressure'/exp OR 'ventilation intermittent positive pressure')
- Tipo de artículo / límites: Ensayo clínico controlado, revisión sistemática de literatura, meta análisis, guía de práctica clínica, estudio de cohorte
- Período buscado: Incepción -enero 2012
- Fecha de búsqueda: Dic/2011 - Ene / 2012



#### Pregunta Nro. 44

¿En los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN) es más efectiva la estrategia de ventilación agresiva con hiperventilación comparado con su no uso?

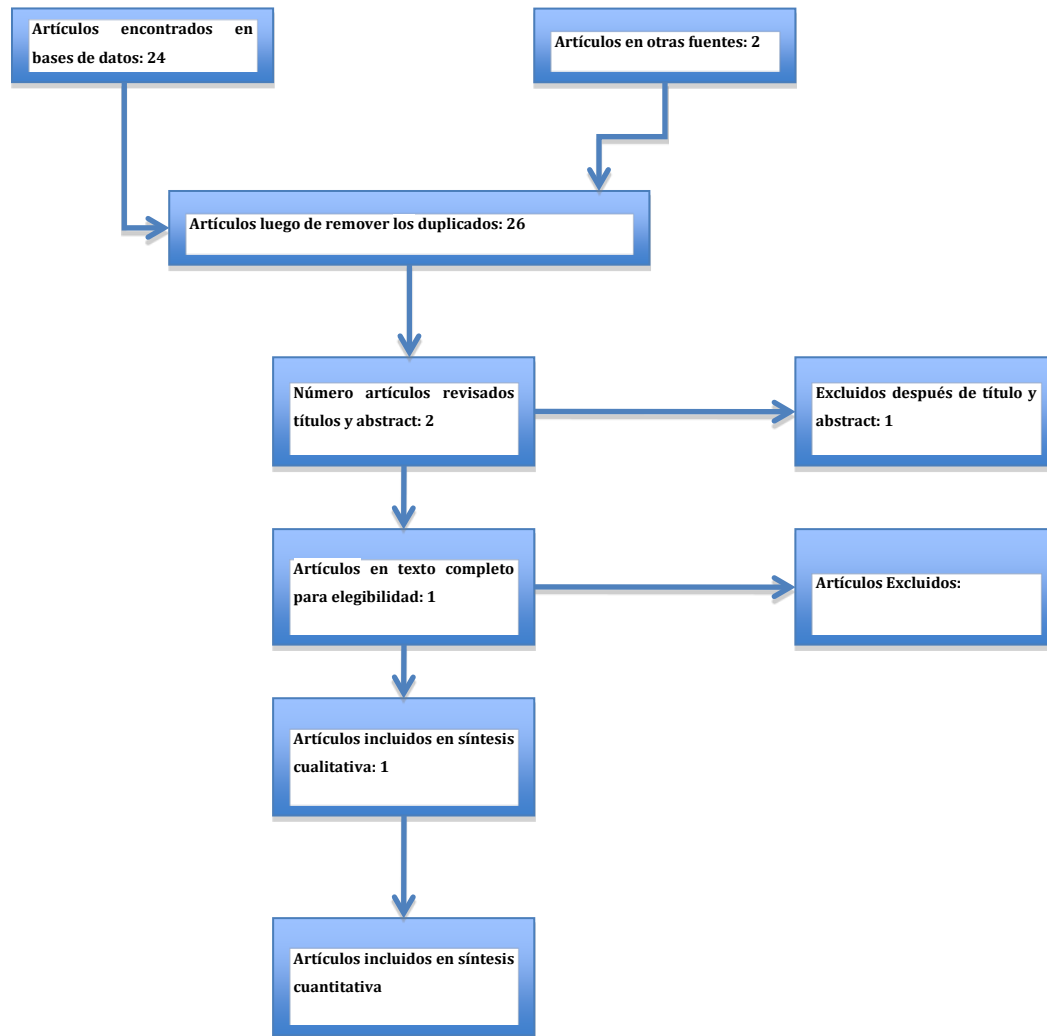
Base de Datos: Medline, Embase, Librería Cochrane

Estrategia (términos): 'newborn'/exp OR newborn OR 'persistent pulmonary hypertension of the newborn' OR 'persistent fetal circulation syndrome'/exp OR 'persistent fetal circulation syndrome' OR 'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome' AND ('nitric oxide'/exp OR 'nitric oxide') OR 'mechanically ventilated patient'/exp OR 'mechanically ventilated patient' OR 'high frequency oscillatory ventilation' OR 'high frequency ventilation'/exp OR 'high frequency ventilation' OR 'high frequency percussive ventilation' OR 'high frequency positive pressure ventilation'/exp OR 'high frequency positive pressure ventilation' AND ('metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR (meta NEXT/1 analy\*):ab,ti OR metaanalys\*:ab,ti OR systematic NEAR/1 (review? OR overview?) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR (reference NEXT/1 search\*):ab OR bibliograph\*:ab OR (hand NEXT/1 search\*):ab OR (manual NEXT/1 search\*):ab OR (relevant NEXT/1 journal\*):ab OR ('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)))) AND ('metaanalysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND 'neonatal respiratory distress syndrome'/de

Tipo de artículo: Ensayo clínico controlado, revisión sistemática de literatura, meta análisis, guía de práctica clínica, estudio de cohorte

Período buscado: Incepción –enero 2012

Fecha de búsqueda: Dic/2011 – Ene / 2012



## Pregunta Nro. 45 y 46

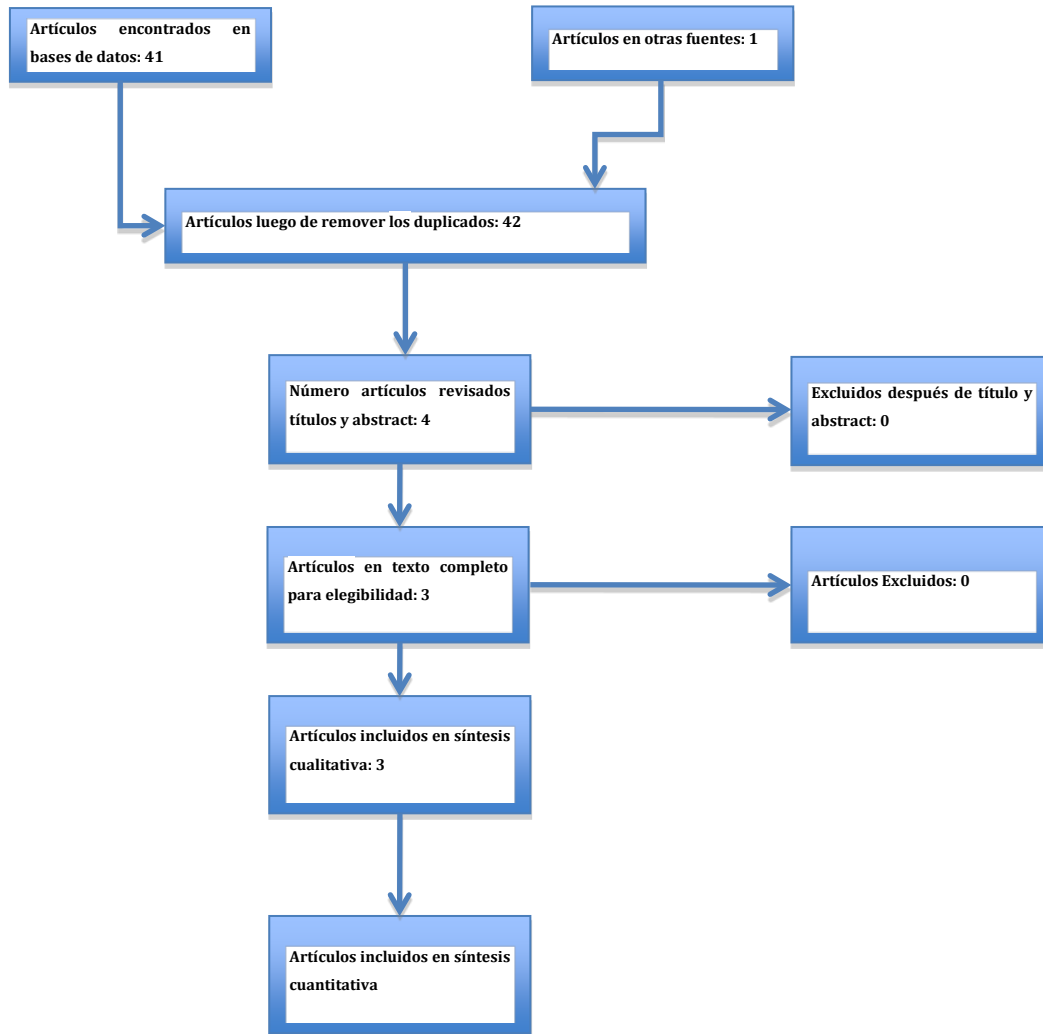
¿Cuáles son las indicaciones de sildenafil en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN)?

¿Cuál es la dosis efectiva y segura del sildenafil en el recién nacido con HPPRN?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo / límites	Período buscado	Fecha de búsqueda
Medline	'newborn'/exp OR newborn OR 'persistent pulmonary hypertension of the newborn' OR 'persistent fetal circulation syndrome'/exp OR 'persistent fetal circulation syndrome' OR 'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome' AND ('sildenafil'/exp OR sildenafil) AND ('metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR systematic NEAR/1 (review? OR overview?) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR (reference NEXT/1 search*):ab OR bibliograph*:ab OR (hand NEXT/1 search*):ab OR (manual NEXT/1 search*):ab OR (relevant NEXT/1 journal*):ab OR ('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT [animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim))	Ensayo clínico controlado, revision sistematica de literature, meta analisis, guia de practica clinica, estudio de cohorte	Incepción - enero 2012	Dic/2011 - Ene / 2012
Embase			Incepción - enero 2012	Dic/2011 - Ene / 2012
Librería Cochrane		Revision sistematica de literature / metaanalisis	Incepción - enero 2012	Dic/2011 - Ene / 2012

Electronic search					
Preselección/ total	Duplicados	Preseleccionados	Recuperados texto completo	Seleccionados	En Tabla
39	0	3	3	1	1

Handsearch		
Preselección/ total	Encontrado/ Preselección	En Tabla/ Encontrado
2	1/2	1



### Pregunta Nro. 47

¿Cuáles son las indicaciones de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en el recién nacido con síndrome de aspiración de líquido amniótico meconiado (SALAM)?

**Base de Datos:** Medline, Embase, Librería Cochrane

Estrategia (términos): 'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome' AND ('newborn'/exp OR newborn OR 'persistent pulmonary hypertension of the newborn' OR 'persistent fetal circulation syndrome'/exp OR 'persistent fetal circulation syndrome' OR 'meconium aspiration syndrome'/exp OR 'meconium aspiration syndrome') AND ('extracorporeal membrane oxygenation'/exp OR 'extracorporeal membrane oxygenation') AND ('metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR (meta NEXT/1 analy\*):ab,ti OR metaanalys\*:ab,ti OR systematic NEAR/1 (review? OR overview?) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR (reference NEXT/1 search\*):ab OR bibliograph\*:ab OR (hand NEXT/1 search\*):ab OR (manual NEXT/1 search\*):ab OR (relevant NEXT/1 journal\*):ab OR ('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab AND [review]/lim NOT [editorial]/lim NOT [letter]/lim NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim))))

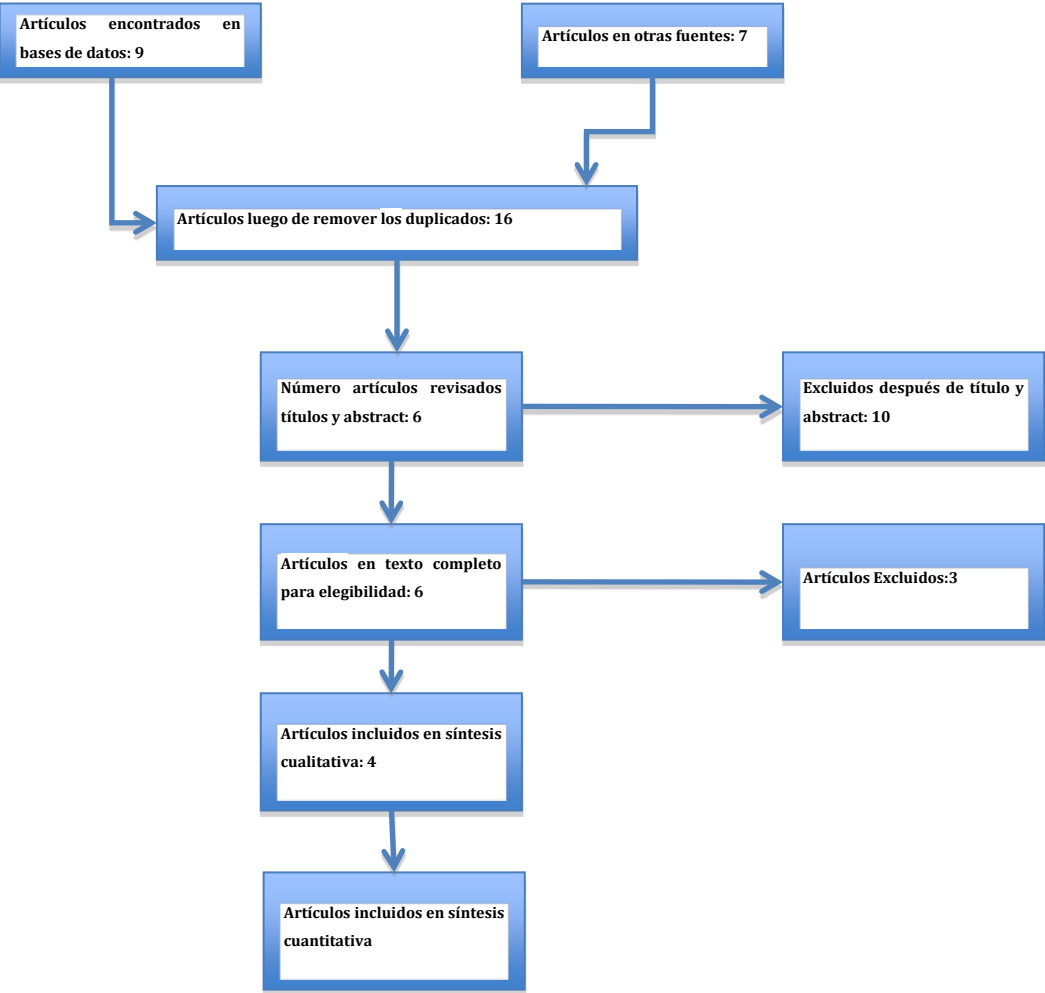
Tipo de artículo: Ensayo clínico controlado, revisión sistemática de literatura, meta análisis, guía de práctica clínica, estudio de cohorte

Período buscado: Incepción –enero 2012

Fecha de búsqueda: Dic/2011 – Ene / 2012



Ilustración 2 Flujograma de la revisión de literatura para el uso de ECMO en el recién nacido con SALAM



## Anexo perfiles de evidencia GRADE

### Pregunta: 6

6\_a. ¿Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR comparado con su no uso en recién nacidos pretermino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?

6\_b. ¿Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR comparado con el uso de surfactante de rescate en recién nacidos pretermino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?

**REFERENCIA:** Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	With no use	With surfactante Prolilactico	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Pneumotorax</b> (assessed with: Unknoww)												
1252 (4 estudios) 1-2 years		No serious risk of bias	No serious inconsistency	Serious <sup>1</sup>	No serious imprecision		98/629 (15.6%)	65/623 (10.4%)	<b>RR 0.67</b> (0.5 to 0.9)	51 fewer per 1000 (from 16 fewer to 78 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE due to indirectness	CRITICAL

**REFERENCIA:** Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	With no uso	With Prophylatic surfactant	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Displasia broncopulmonar</b> (assessed with: Necesidad de Oxigeno suplementario a los 28-30 días edad)												
1086 (4 estudios) 1-2 years		No serious risk of bias	Serious <sup>1</sup>	No serious indirectness	No serious imprecision		51/544 (9.4%)	49/542 (9%)	<b>RR 1.06</b> (0.83 to 1.36)	6 more DBPper 1000 (from 16 fewer to 34 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE due to indirectness	CRITICAL

**REFERENCIA:** Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	With No uso (sham)	With Prophylatic surfactant	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Pulmonary Interstitial emphysema</b> (assessed with: Unknoww)												
831 (2 estudios) 1-2 years		Serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision		83/145 (20%)	57/416 (13.7%)	<b>RR 0.68</b> (0.5 to 0.93)	64 fewer per 1000 (from 14 fewer to 100 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE <sup>1</sup> due to risk of bias	CRITICAL
<b>Neonatal mortality</b>												
1500 (7 estudios)		No serious	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	No serious imprecision		175/747 (23.4%)	125/763 (16.6%)	<b>RR 0.70</b> (0.58 to	70 fewer per 1000	⊕⊕⊕⊖ MODERATE <sup>2</sup>	CRITICAL

		risk bias							0.85)	(from 35 fewer to 98 fewer)	due to indirectness	
--	--	-----------	--	--	--	--	--	--	-------	-----------------------------	---------------------	--

**REFERENCIA:** Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. ( In press) Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	With Selective surfactant	With Prophylatic surfactant	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Incidencia Displasia Broncopulmonar preterm less 30 weeks without CPAP routine use</b> (assessed with: Oxigen requirement at 28 to 30 days of age)												
1513 (7 studies)		Serious <sup>1,2,3</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>3</sup>	No serious imprecision		195/746 (26.1%)	203/767 (26.5%)	<b>RR 1.02</b> (0.87 to 1.2)	5 more per 1000 (from 34 fewer to 52 more)	⊕⊕⊕⊖ LOW <sup>1,2,3</sup> due to risk of bias,indirectness	CRITICAL
<b>Chronic Lung Disease in preterm less than 30 weeks gestation without CPAP routine use</b> (assessed with: Use of supplemental oxygen at 36 weeks post menstrual age)												
558 (4estudies)		Serious <sup>4</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>5</sup>	No serious imprecision		21/265 (7.9%)	31/293 (10.6%)	<b>RR 1.30</b> (0.77 to 2.17)	24 more per 1000 (from 18 fewer to 93 fewer)	⊕⊕⊕⊖ LOW <sup>4,5</sup> due to risk of bias,indirectness	CRITICAL
<b>Any air leak syndromes (pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum) in very preterm infants without routine use of CPAP</b> (assessed with: Not described )												

## Pregunta: 8

- ¿En el recién nacido prematuro (RNP) con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), el uso de surfactante pulmonar disminuye la severidad del SDR comparado con el uso de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)?

### Surfactante comparado con CPAP nasal para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros

**Bibliography: Reininger 2005.** Surfactant Administration by Transient Intubation in Infants 29 to 35 Weeks' Gestation with Respiratory Distress Syndrome Decreases the Likelihood of Later Mechanical Ventilation: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Perinatology* (2005) 25, 703–708.

**Rojas 2009.** Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry LP; Bastidas JA; Perez LA; Rojas C; Ovalle O; Celis LA; García Harker J. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009 Jan; 123(1):137-42.

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with CPAP	Risk difference with Surfactante (95% CI)
<b>Necesidad de ventilación mecánica</b>	383 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>RR 0.69</b> (0.54 to 0.89)	<b>474 per 1000</b>	<b>147 fewer per 1000</b> (from 52 fewer to 218 fewer)
<b>Necesidad de surfactante de rescate o adicional</b>	383 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>RR 0.48</b> (0.34 to 0.68)	<b>368 per 1000</b>	<b>192 fewer per 1000</b> (from 118 fewer to 243 fewer)
<b>Síndrome de escape de aire-incluido neumotórax</b>	383 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>RR 0.19</b> (0.06 to 0.63)	<b>84 per 1000</b>	<b>68 fewer per 1000</b> (from 31 fewer to 79 fewer)
<b>Displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica</b>	357 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> due to imprecision	<b>RR 0.82</b> (0.65 to 1.03)	<b>424 DBP per 1000</b>	<b>76 fewer DBP per 1000</b> (from 148 fewer to 13 more)

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

---

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

---

### Pregunta: 9

- ¿En RNPT con SDR, la aplicación de surfactante de rescate temprano disminuye la severidad del SDR comparado con la aplicación del surfactante de rescate tardío?

**Bibliography:** Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD001456. DOI:0.1002/14651858.CD001456

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects					
				<i>Time frame is primeras horas de vida de un RNP</i>					
				Risk with Surfactante tardío	Risk difference with Surfactante temprano (95% CI)				
<b>Neumotórax</b>	3427 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to risk of bias	<b>RR 0.70</b> (0.59 to 0.82)	<b>171 per 1000</b>	<b>51</b>	<b>fewer</b> (from 31 fewer to 70 fewer)	<b>per</b>	<b>1000</b>	
<b>Enfisema pulmonar intersticial</b>	730 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to risk of bias	<b>RR 0.63</b> (0.43 to 0.93)	<b>148 per 1000</b>	<b>55</b>	<b>fewer</b> (from 10 fewer to 85 fewer)	<b>per</b>	<b>1000</b>	
<b>Displasia Broncopulmonar</b> Necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida	3039 (3 studies)	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> <sup>1,2</sup> due to risk of bias, 1.06 imprecision	<b>RR 0.97</b> (0.88 to 1.06)	<b>358 per 1000</b>	<b>11</b>	<b>fewer</b> (from 43 fewer to 21 more)	<b>per</b>	<b>1000</b>	
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b> Oxígeno suplementario a las 36 semanas de gestación (edad corregida)	3007 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to risk of bias	<b>RR 0.70</b> (0.55 to 0.88)	<b>108 per 1000</b>	<b>32</b>	<b>fewer</b> (from 13 fewer to 49 fewer)	<b>per</b>	<b>1000</b>	
<b>Mortalidad</b> a los 28 días o antes del egreso hospitalario	3459 (4 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to risk of bias	<b>RR 0.87</b> (0.77 to 0.99)	<b>223 per 1000</b>	<b>29</b>	<b>fewer</b> (from 2 fewer to 51 fewer)	<b>per</b>	<b>1000</b>	

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI**: Confidence interval; **RR**: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> Dos de los ECAs que lo reportan no especifican enmascaramiento de la intervención ni evaluación ciega del desenlace

<sup>2</sup> No explanation was provided

## Pregunta: 14

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Synthetic surfactant	With Natural surfactant		Risk with Synthetic surfactant	Risk difference with Natural surfactant (95% CI)
<b>Question: Should Natural surfactant vs Synthetic surfactant be used for RDS?</b>											
<b>Bibliography:</b> Soll R, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome (review)Cochrane Database of Systematic reviews 2009, issue 1.											
<b>Pneumothorax</b> (assessed with: Not described)											
3704 (8 studies)	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> <sup>1,2</sup> due to risk of bias, inconsistency	247/1846 (13.4%)	155/1858 (8.3%)	<b>RR 0.63</b> (0.52 to 0.76)	Study population	
										134 per 1000	50 fewer per 1000 (from 32 fewer to 64 fewer)
										Moderate	
											-
<b>Broncopulmonary Dysplasia</b> (assessed with: Not described)											
2669 (7 studies)	serious <sup>3</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> <sup>2,3</sup> due to risk of bias, inconsistency	537/1335 (40.2%)	543/1334 (40.7%)	<b>RR 1.01</b> (0.93 to 1.11)	Study population	
										402 per 1000	4 more per 1000 (from 28 fewer to 44 more)
										Moderate	
											-
<b>Enfermedad Pulmonar Cronica</b> (assessed with: No descrito)											
2337 (4 studies)	serious <sup>4</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> <sup>2,4</sup> due to risk of bias, inconsistency	317/1167 (27.2%)	309/1170 (26.4%)	<b>RR 0.97</b> (0.85 to 1.11)	Study population	
										272 per 1000	8 fewer per 1000 (from 41 fewer to 30 more)
										Moderate	
											-
<b>Mortality</b> (assessed with: hard outcome)											



3742 (9 studies)	serious <sup>5</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> <sup>2,5</sup> due to risk of bias, inconsistency	347/1864 (18.6%)	299/1878 (15.9%)	<b>RR 0.86</b> (0.75 to 0.99)	<b>Study population</b>	
										<b>186 per 1000</b>	<b>26 fewer per 1000</b> (from 2 fewer to 47 fewer)
										<b>Moderate</b>	
											-

## Pregunta: 15

- ¿Cuál es el efecto de la estrategia INSURE (intubación-surfactante-extubación precoz a CPAP) comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pre término a quienes se les ha aplicado surfactante?

### Estrategia INSURE comparada con surfactante pulmonar seguido de ventilación mecánica en recién nacidos prematuro (RNP) con síndrome de dificultad respiratoria (SDR)

**Bibliography:** Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Surfactante pulmonar seguido de ventilacion mecánica	Risk difference with Estrategia INSURE (95% CI)
<b>Displasia Broncopulmonar</b> Necesidad de Oxigeno suplementario a los 28 días de edad cronológica	262 (4 estudios)	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>RR 0.51</b> (0.26 to 0.99)	<b>154 DBP per 1000</b>	<b>75 fewer DBP per 1000</b> (from 2 fewer to 114 fewer)
<b>Necesidad de ventilación mecánica</b>	664 (6 estudios))	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>RR 0.67</b> (0.57 to 0.79)	<b>556 per 1000</b>	<b>184 fewer per 1000</b> (from 117 fewer to 239 fewer)
<b>Mortalidad neonatal</b>	396 (6 estudios)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to imprecision	<b>RR 0.52</b> (0.17 to 1.56)	<b>35 Muerte per 1000</b>	<b>17 fewer Muerte per 1000</b> (from 29 fewer to 20 more)
<b>Hemorragia interventricular grados 3 y 4</b>	358 (3 estudios))	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to imprecision	<b>RR 0.57</b> (0.15 to 2.18)	<b>29 per 1000</b>	<b>12 fewer per 1000</b> (from 25 fewer to 34 more)
<b>Sindrome de escape de aire-incluido neumotorax</b>	664 (6 estudios))	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>RR 0.52</b> (0.28 to 0.96)	<b>82 per 1000</b>	<b>39 fewer per 1000</b> (from 3 fewer to 59 fewer)

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

<sup>1</sup> Los IC al 95% que acompañan la estimación del efecto son amplios e imprecisos.

## Pregunta: 16

- ¿Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de escapes de aire, o en la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) en el recién nacido prematuro (RNP) con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) a quienes se les ha aplicado surfactante?

### Presion positiva continua (CPAP nasal) vs cuidado usual con ventilación mecánica en recién nacido prematuro con SDR que ha recibido surfactante

**Bibliography:** Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD002271. DOI: 10.1002/14651858.CD002271.

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Cuidado usual con ventilación mecánica	Risk difference with Presion positiva continua (CPAP) (95% CI)
<b>Síndrome de escape de aire</b> neumotorax o enfisema pulmonar intersticial o neumomediastino	250 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> <sup>1,2,3,4</sup> due to risk of bias, indirectness	<b>RR 3.12</b> (1.27 to 7.66)	<b>63 per 1000</b>	<b>134 more per 1000</b> (from 17 more to 420 more)
<b>Muerte antes del egreso</b>	250 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> <sup>1,5,6</sup> due to risk of bias, indirectness	<b>RR 0.28</b> (0.11 to 0.71)	<b>189 per 1000</b>	<b>136 fewer per 1000</b> (from 55 fewer to 168 fewer)
<b>Displasia Broncopulmonar (DBP)</b> soporte ventilatorio o oxígeno suplementario entre los 28 -30 días	209 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> <sup>3</sup> due to indirectness, imprecision	<b>RR 1.05</b> (0.29 to 3.81)	<b>56 per 1000</b>	<b>3 more per 1000</b> (from 39 fewer to 156 more)

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

**Presión Positiva Nasal Sincronizada Intermitente vs Ventilación Mecánica Convencional en recién nacidos prematuros con SDR que han recibido surfactante.**

**Bibliography:** Bhandari V, Gavino RG, NedreLOW JH, Pallela P, Salvador A, Ehrenkranz RA, Brodsky NL. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. J Perinatol. 2007 Nov;27(11):697-703. Epub 2007 Aug 16.

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Ventilación mecánica convencional	Risk difference with Presion Positiva Nasal Sincronizada Intermitente (95% CI)
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b> soporte ventilatorio u oxígeno suplementario a las 36 semanas de gestación -edad corregida	41 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> <sup>1,2</sup> due to risk of bias, imprecision	<b>RR 0.33</b> (0.03 to 3.39)	<b>333 per 1000</b>	<b>223 fewer per 1000</b> (from 323 fewer to 797 more)
<b>Muerte neonatal o antes del egreso</b>	41 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> <sup>1,2</sup> due to risk of bias, imprecision	<b>RR 0.53</b> (0.11 to 2.56)	<b>190 per 1000</b>	<b>90 fewer per 1000</b> (from 170 fewer to 297 more)
<b>síndromes de escape de aire</b> neumotorax, enfisema pulmonar intersticial, neumomediastino	41 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> <sup>1,2</sup> due to risk of bias, imprecision	<b>RR 1.05</b> (0.07 to 15.68)	<b>Study population</b>	
				<b>48 per 1000</b>	<b>2 more per 1000</b> (from 44 fewer to 699 more)
				<b>Moderate</b>	
					-
<b>Hemorragia interventricular grados 3 o 4</b>	41 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> <sup>1</sup> due to risk of bias, imprecision	<b>RR 1.05</b> (0.41 to 2.72)	<b>286 per 1000</b>	<b>14 more per 1000</b> (from 169 fewer to 491 more)
<b>leukomalasia periventricular</b>	41 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> <sup>1</sup> due to risk of bias, imprecision	<b>RR 2.10</b> (0.21 to 21.39)	<b>48 (PVL) per 1000</b>	<b>52 more (PVL) per 1000</b> (from 38 fewer to 971 more)

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio.<sup>1</sup> No information provided about blinded evaluation of outcomes; <sup>2</sup> Wide 95% confidence interval, range including no differences between groups. Less than 5 events per intervention

**Presión Positiva Nasal Intermitente (SNIPPV) vs Presión Positiva Continua en la Vía Aérea (CPAP) en RNP con SDR.**

**Bibliography:** Meta-análisis realizado por los desarrolladores de la guía sobre los estudios: Meneses J, Bhandari V, Guiherme J, Herrmann D. Noninvasive Ventilation for Respiratory Distress Syndrome: A randomized controlled trial. Pediatrics Volume 127, 2. February 2011 ; Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. Acta Paediatr. 2009 ; 98(9):1412-5. Epub 2009 Jun 12 ; Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. J Pediatr. 2007 May;150(5):521-6, 526.e1.

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with Presión Continua en Vía Aérea	Risk difference with Presión Positiva Nasal Sincronizada Intermitente (95% CI)
<b>Displasia broncopulmonar</b>	323 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to imprecision	<b>RR 0.72</b> (0.39 to 1.33)	<b>188 DBP per 1000</b>	<b>52 fewer DBP per 1000</b> (from 114 fewer to 62 more)
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	76 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ <b>LOW</b> <sup>1</sup> due to imprecision	<b>RR 0.33</b> (0.03 to 3.39)	<b>77 per 1000</b>	<b>52 fewer per 1000</b> (from 75 fewer to 184 more)
<b>Muerte antes del egreso</b>	276 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> due to imprecision	<b>RR 0.78</b> (0.5 to 1.22)	<b>252 per 1000</b>	<b>55 fewer per 1000</b> (from 126 fewer to 55 more)
<b>hemorragia interventricular grados 3 o 4</b>	308 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> due to imprecision	<b>RR 0.86</b> (0.51 to 1.43)	<b>168 per 1000</b>	<b>23 fewer per 1000</b> (from 82 fewer to 72 more)
<b>síndrome de escape de aire</b> neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, neumomediastino	276 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1</sup> due to imprecision	<b>RR 0.68</b> (0.25 to 1.86)	<b>65 per 1000</b>	<b>21 fewer per 1000</b> (from 49 fewer to 56 more)

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

## Preguntas: 18,19,20

- ¿En RNPT menores de 1000 gr y/o 28 semanas de edad gestacional o el mayor de 28 semanas y más de 1000 gr pero más de 7 días de ventilación, que requirió ventilación mecánica, es más efectiva la extubación a CPAP nasal comparado con extubación a VMNI o cánula nasal?
- ¿En RN pretérmino mayor de 1000 gr y/o 28 semanas de edad gestacional con SDR que requirió ventilación convencional ¿es más efectiva la extubación a CPAP, comparado con cánula nasal o cámara cefálica?
- ¿En RN pretérmino con SDR que requirió soporte ventilatorio invasivo es seguro y más eficaz la utilización de corticoides posnatales, comparado con su no uso, en la disminución de la mortalidad, incidencia de DBP y duración de la ventilación mecánica?

REFERENCIA: Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD003212. DOI: 10.1002/14651858.CD003212.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	NIPPV	NCPAP	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Prevención de falla respiratoria en el periodo de post extubación (assessed with: acidosis respiratoria, incremento en los requerimientos de oxígeno, apnea frecuente o grave que lleva a soporte ventilatorio adicional durante la semana pos extubación)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7/83 (8.4%)	31/76 (40.8%)	RR 0.21 (0.10 to 0.45)	322 fewer per 1000 (from 224 fewer to 367 fewer)	■■■■ HIGH	
<b>Reintubación endotraqueal</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	6/83 (7.2%)	14/76 (18.4%)	RR 0.39 (0.16 to 0.97)	112 fewer per 1000 (from 6 fewer to 155 fewer)	■■■■ LOW	
<b>Enfermedad pulmonar crónica (assessed with: Oxígeno suplementario a las 36 semanas)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	24/61 (39.3%)	31/57 (54.4%)	RR 0.73 (0.49 to 1.07)	147 fewer per 1000 (from 277 fewer to 38 more)	■■■■ MODERATE	
<b>Duración de la hospitalización (measured with: Días; Better indicated by lower values)</b>												

2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	61	57	-	mean 0 higher (0 to 0 higher)	□□□□ MODERATE	
<b>Distension abdominal causando el cese de la alimentación</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	11/70 (15.7%)	6/66 (9.1%)	RR 1.76 (0.77 to 4.05)	69 more per 1000 (from 21 fewer to 277 more)	□□□□ LOW	

<sup>1</sup> Los estudios de Barrington y Friedlich no muestran asociación, al contrario de Khalaf, este último tiene 72,3% del peso del estimador promedio. Heterogeneidad 33%

<sup>2</sup> Los estudios tiene intervalos de confianza amplios alrededor del estimador

<sup>3</sup> Un solo evento en los estudios de Friedlich y Khalaf

**REFERENCIA:** Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD000143. DOI: 10.1002/14651858.CD000143

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	NCPAP	Headbox	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Falla de la extubación (assessed with: acidosis, incremento en los requerimientos de oxígeno o apnea frecuente o grave que llevara a soporte ventilatorio adicional)</b>												
9	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	99/363 (27.3%)	147/363 (40.5%)	RR 0.62 (0.51 to 0.76)	154 fewer per 1000 (from 97 fewer to 198 fewer)	□□□□ LOW	
								0%		-		
<b>Necesidad de reintubación</b>												
9	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	99/363 (27.3%)	114/363 (31.4%)	RR 0.87 (0.69 to 1.08)	41 fewer per 1000 (from 97 fewer to 25 more)	□□□□ LOW	CRITICAL
<b>Uso de oxígeno a los 28 días de vida</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>4</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	92/216 (42.6%)	92/217 (42.4%)	RR 1 (0.81 to 1.24)	0 fewer per 1000 (from 81 fewer to 102 more)	□□□□ MODERATE	




<sup>1</sup> La heterogeneidad del meta análisis es alta (55%)

<sup>2</sup> Los estudios tiene intervalos de confianza amplios alrededor del estimador

<sup>3</sup> La heterogeneidad del meta análisis es alta (44%)

<sup>4</sup> La heterogeneidad del meta análisis es alta (68%)

REFERENCIA: Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD000308. DOI: 10.1002/14651858.CD000308. Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Esteroides	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Reintubación endotraqueal</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1/80 (1.3%)	8/80 (10%)	RR 0.18 (0.04 to 0.97)	82 fewer per 1000 (from 3 fewer to 96 fewer)	 MODERATE	CRITICAL
<b>Estridor pos extubación</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	6/57 (10.5%)	14/52 (26.9%)	RR 0.39 (0.16 to 0.93)	164 fewer per 1000 (from 19 fewer to 226 fewer)	 MODERATE	IMPORTANT
								0%		-		
<b>Glicosuria</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	none	7/27 (25.9%)	0/23 (0%)	RR 12.86 (0.77 to 213.62)	-	 LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Los intervalos de confianza está muy amplios alrededor del estimador puntual


<sup>2</sup> Es un desenlace sustituto de seguridad de los esteroides



**Pregunta: 23**

- ¿En los recién nacidos Pretermino con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeina-Aminofilina) como tratamiento coadyudante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?

REFERENCIA: Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD000139. DOI: 10.1002/14651858.CD000139.pub2.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Xantinas	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Falla en la extubación (assessed with: imposibilidad del destete del IPPV y extubar, o reintubación para realizar la IPPV o necesidad de uso de CPAP)</b>												
6	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	27/108 (25%)	45/89 (50.6%)	RR 0.48 (0.32 to 0.71)	263 fewer per 1000 (from 147 fewer to 344 fewer)	 LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> La población entre los estudios fue muy variable para los pesos de los neonatos (desde 500 gr hasta 2500 gr)

<sup>2</sup> Los intervalos de confianza son amplios alrededor del estimador puntual

**Preguntas: 41-42**

- Cuáles son las indicaciones del uso de óxido nítrico (ONi) inhalado en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN)?
- ¿Cuál es la dosis efectiva y segura del óxido nítrico (ONi) inhalado en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN)?

REFERENCIA: Finer N, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.pub2

Oliveira CA, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. *Revista do Hospital das Clínicas* 2000;55(4):145-54.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervención cortamotivacional	Control (evaluación, no intervención o tratamiento usual)	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Requirement for ECMO (follow- up 0-28 days)</b>												
6	Randomised trials	No serious risk of bias	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	none	128/418 (30.6%)	60%	RR 0.61 (0.51 to .072)	537 fewer per 1000 (from 537 more to 537 more) 234 fewer per 1000 (from 168 fewer to	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

										264 fewer)		
<b>Complications at the CNS/development</b> (follow-up 18-24 months)												
1	Randomised trials	No serious risk of bias	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	none	29/85 (34.1%)	0%	RR 1.14 (0.74 to 1.77)	98 fewer per 1000 (from 18 more to 294 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Systemic oxigenation</b> (follow -up 0-28 days)												
3	Randomised trials	No serious risk of bias	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	none	114/249 (45.8%)	173/243 (71.2%) 60%	RR 0.61 (0.51 to 0.72)	537 fewer per 1000 (from 537 more to 299 more) 234 fewer per 1000 (from 168 more to 294 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Death</b> (follow - up 0-28 )												
6	Randomised trials	No serious risk of bias	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>1</sup>	none	35/417 (8.4%)	60%	RR 0.92 (0.58 to 1.48)	98 fewer per 1000 (from 98 more to 98 more)	□□□□ MODERATE	CRITICAL

**REFERENCIA:** Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2011(8):CD005494.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mean arterial blood pressure in mm of Hg</b> (follow – up 0-28 days; Better indicated by lower values )												
1	Randomised trials	Serious <sup>4</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>5</sup>	none	43	45	-	Mean 0 higher (0 to 0 higher)	□□□□ LOW	CRITICAL
<b>Mortality</b> (follow- up 0-28 days; assessed with: by the research)												
2	Randomised trials	Serious <sup>6</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>5</sup>	Strong association <sup>7</sup>	1/7 (14.3%)	5/6 (83.3%) 600%	-	833 fewer per 1000 (from 833 more to 883 more) <hr/> 1000 fewer per 1000 (from 1000 fewer to 1000 fewer)	⊕⊕⊕□ MODERATE	CRITICAL

<sup>1</sup> Sildenafil

<sup>2</sup> pulmonary hypertension in neonates

<sup>3</sup> neonatal intensive care unit

<sup>4</sup> No explanation was provided

<sup>5</sup> with IC

<sup>6</sup> Methodologic quality assessment was not possible due to limited in one research

<sup>7</sup> low RR

**Pregunta: 47**

¿Cuáles son las indicaciones de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en el recién nacido con síndrome de aspiración de líquido amniótico meconiado (SALAM)?

**REFERENCIA:** Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd, 2008.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
<b>Death before discharge home</b> (follow- up 0-28 days)												
4	No serious	No serious risk of bias	No serious inconsistency <sup>4</sup>	No serious indirectness	Very serious <sup>5</sup>	Strong association <sup>6</sup>	29/128 (22.7%)	60%	RR 0.44 (0.31 to 0.61)	314 fewer per 1000 (from 219 more to 387 more)	⊕⊕⊕□ MODERATE	

<sup>1</sup> extracorporeal membrane oxygenation

<sup>2</sup> severe respiratory failure in newborn infants with meconium

<sup>3</sup> intensive unit care

<sup>4</sup> IC very with

<sup>5</sup> No explanation was provided

<sup>6</sup> RR < 0.5 in all

## Pregunta Clínica 7

¿En RNPT la profilaxis con CPAP + surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP solo?

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML, Colombian Neonatal Research Network: Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2009; 123:137-142.		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No. 9
Evaluado por: Gloria San Clemente		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto adecuadamente. Dice que la asignación aleatoria fue en bloques balanceados por computador pero no dice como se genero la secuencia ni quien lo hizo.
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento	No aplica. El estudio no fue ciego.
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantiene ciegos respecto a la asignación al tratamiento	No aplica. El estudio no fue ciego.
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente. Leve aumento de hombres en grupo de tratamiento.
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible (confiable?)	Cubierto excelentemente. Se explica cómo se hicieron las mediciones en ambos grupos.
1.8	Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio.	Un paciente del grupo control fue excluido por haber sido transferido y no haberse podido evaluar el desenlace.
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente. Solo hubo un excluido.
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto pobremente. No se estratifica por centro.
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	La falta de cegamiento pudo haber contribuido a diferencias en la necesidad de ventilación aun cuando los criterios para esta fueron muy estrictos.
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si se tiene certeza.

2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si.
<b>SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	141 en el grupo de tratamiento y 138 en el grupo control. Un paciente asignado al grupo de tratamiento no recibió surfactante por no estar esté disponible al nacer pero se analizo en el grupo al que fe asignado. Otro paciente del grupo control fue excluido por haber sido transferido y no haberse podido evaluar el desenlace.
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	Peso promedio de 1293 en controles y de 1299 en grupo de tratamiento. Edad gestacional de 29.3 semanas, 49% hombres en controles y 55% en grupo de tratamiento, APGAR de 9 en grupo control y de 8 en grupo a los 5 minutos. Cesáreas promedio 116 en ambos y esteroides prenatales 119 en controles y 121 en grupo de tratamiento. Corioamnionitis en 7 de controles y en 10 del grupo de tratamiento.
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? Liste todas las intervenciones cubiertas	Uso de intubación, surfactante y rápida extubación a CPAP nasal vs CPAP nasal solo.
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Uso temprano de NCPAP + uso temprano de surfactante vs uso temprano de NCPAP solo.
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.	Seguimiento hasta la muerte o hasta el alta del paciente aunque no dice si esto era lo propuesto en el inicio.
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.	Desenlace principal: Necesidad de ventilación mecánica Desenlaces secundarios: mortalidad neonatal, fugas, enfermedad pulmonar crónica, estenosis subglótica, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, dosis de surfactante de rescate, duración de la ventilación mecánica, duración de la oxigenoterapia y estancia hospitalaria.
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.	Ventilación Mecánica: RR 0.69 (0.49–0.97), Mortalidad global RR: 1.00 (0.48–2.05), Neumotórax + Enfisema Pulmonar Intersticial RR: 0.25 (0.07–0.85), Enfermedad Pulmonar Crónica RR 0.84 (0.66–1.05). Diferencias entre NCPAP + Surfactante vs Control ( NCPAP) 17/12 vs 35/26 p=0 .0039
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.	Universidad de Vanderbilt, Universidad Javeriana, University of North Carolina, Fisher y Paykel Healthcare y Laboratorios Abbot.
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.	Si. Los autores concluyen que la necesidad de ventilación mecánica, el síndrome de escape de aire y la dependencia de oxígeno a las 36 semanas de gestación fue menor en el grupo de tratamiento con surfactante que en el de sólo CPAP nasal.

<b>LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)</b>		
Sandri F et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. Pediatrics 2010;125:e1402-e1409		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No. 9
Evaluado por: Gloria Sanclemente		
<b>SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA</b>		
En un ECA bien conducido...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto adecuadamente
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto adecuadamente
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento	Es un estudio abierto
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantiene ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Es un estudio abierto
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto adecuadamente
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto adecuadamente
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible (confiable?)	Cubierto adecuadamente
1.8	Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio.	Todos los pacientes asignados aleatoriamente fueron seguidos hasta el alta o hasta morir.
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	No está cubierto. Es un estudio multicéntrico pero no se estratifica por Centro.
<b>SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Aunque el estudio fue abierto, los criterios de falla con el nCPAP y la indicación de terminación de la ventilación mecánica eran muy estrictos y determinados por valores específicos gasométricos y de función respiratoria, por lo que es poco probable que la falta de cegamiento en los evaluadores del desenlace primario de necesidad de ventilación mecánica y de desenlaces duros como muerte o sobrevida con soporte ventilatorio.
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si



2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si.
<b>SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	Surfactante profiláctico n=105 y en nCPAP n=103
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	RNP con edad gestacional promedio de 27 semanas con antecedente similar en ambos grupos de corticoides antenatales, de parto por cesárea, del APGAR y del Clinical Risk Indexfor Babies (CRIB). En el grupo de surfactante profiláctico había RNP con un peso promedio un poco mayor (967+/-221) vs nCPAP (913+/-200) y leve aumento de hombres en el grupo de surfactante profiláctico (54.3% vs 52.4%).
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? Liste todas las intervenciones cubiertas	Surfactante profiláctico (Poractant alfa 200 mg/kg) seguido de nCPAP vs nCPAP (con surfactante selectivo según la evolución
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Surfactante profiláctico (Poractant alfa 200 mg/kg) seguido de nCPAP vs nCPAP (con surfactante selectivo según la evolución
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.	Hasta la muerte o hasta el alta del hospital.
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.	Desenlace primario: Necesidad de ventilación mecánica en los primeros 5 días de vida. Se llegaba al desenlace primario si el RN no había podido ser extubado en la primera hora luego de la administración de surfactante o si llenaba criterios de fracaso de nCPAP luego de la extubación (FiO2 > 0.4 en CPAP para mantener una saturación de oxígeno de 85-92% por lo menos por 30 minutos, apnea definida como > 4 episodios por hora con mascara o bag, acidosis respiratoria definida como PCO2 > 65 mm Hg (8.5 kPa) y pH < 7.2 Desenlaces secundarios: Muerte, supervivencia a temperatura ambiente, supervivencia con oxígeno, y supervivencia en soporte respiratorio a los 28 días de vida o edad gestacional de 36 semanas de gestación, displasia broncopulmonar, , fugas, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, PDA, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, leucomalaciaperiventricular, sepsis, duración de la

		hospitalización, duración total de la ventilación mecánica y uso de esteroides antenatales.
3.7	<p>¿Cuál es la magnitud del efecto? Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.</p>	<p>No hubo diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de ventilación mecánica en los primeros 5 días entre el grupo de surfactante profiláctico seguido de nCPAP (31.4%) vs nCPAP solo (33%) (RR=0.95 95%CI (0.64-1.41). No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces secundarios evaluados: Sobrevivientes a aire ambiente a los 28 días RR1.32 (0.91-1.90) y a las 36 semanas RR0.99 (0.86-1.14). Sobrevivientes con solo oxígeno a los 28 días RR0.72 (0.35-1.49) y a las 36 sem RR 0.98 (0.29-3.29); Sobrevivientes con soporte ventilatorio a los 28 días RR 0.92 (0.67-1.25) y a las 36 semanas 1.47 (0.54-3.99); Muerte a las 25-28 sem 6 d 7 a los 28 días RR 0.76 (0.30-1.97) y a las 36 sem RR 0.80 (0.35-1.86), muerte a las 25-26 sem 6 d 2 a los 28 días RR 0.65 (0.13-3.10) y a las 36 sem 1.29 (0.34-4.96); muerte a las 27-28 sem 6 d 5 a los 28 días RR 0.82 (0.27-2.45) y a las 36 sem 0.71 (0.20-2.61). NeumotoraxRR 6.82 (0.86-53.75), enfisema pulmonar intersticial RR 0.74 (0.17-3.21), hemorragia pulmonar RR 1.47 (0.25-8.76), hemorragia intraventricular RR 0.73 (0.27-2.03), Ductus arterioso persistente RR0.83 (0.62-1.10); Displasia Broncopulmonar Moderada a severa en los de 25-28 sem 6 d RR1.22 (0.58-2.50), en los de 25-26 sem 6 d RR 0.93 (0.38-2.30) y en los de 27-28 sem 6 d RR 1.70 (0.55-5.30).</p>
3.8	<p>¿Cómo fue financiado el estudio? Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.</p>	Fue financiado por ChiesiFarmaceuticiSpA ( Parma, Italia)
3.9	<p>¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.</p>	<p>Si. En RNP que respiran espontáneamente que se tratan con nCPAP, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el uso de surfactante profiláctico en los primeros 30 minutos comparado con el uso de surfactante temprano en lo que respecta a la necesidad de ventilación mecánica en los primeros 5 días. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces secundarios evaluados.</p>

<b>LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)</b>		
Identificación del estudio: Reininger A., Khalak R., Kendig J.W., Ryan R.M., Stevens T.P., Reubens L. and D'Angio C.T. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: A randomized controlled trial Journal of Perinatology 2005 25:11 (703-708)		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No. 9
Evaluado por: Adriana Ballesteros y Gloria Sanclemente		
<b>SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA</b>		
En un ECA bien conducido...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto pobremente. Solo dice que la asignación aleatoria fue en bloques de a 10 pero no dice como se genero secuencia ni quien la genero.
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento	Cubierto excelentemente. Otro grupo diferente a los evaluadores administraron el surfactante o la jeringa con aire en un espacio no visible por los investigadores y durante 15 minutos en ambos.
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantiene ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente. Si porque el manejo del paciente lo toman los investigadores después de habersele administrado el aire o el surfactante
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente. Cualquier prematuro con signos clínicos y de laboratorio de SDR que llegara a la Unidad de Cuidado intensivo neonatal podía ser elegible).
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto adecuadamente . Los del grupo control eran de mayor edad gestacional (alrededor de 2 semanas), mas hombres, mas con nacimiento por cesárea y mas con esteroides antenatales. Los de surfactante mas antecedente de pre-eclampsia.
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible (confiable?)	Cubierto adecuadamente
1.8	Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio.	Ninguno. Hubo 3 pacientes en los que no se dio el tratamiento asignado y en 2 el tratamiento dado no era el que le correspondía. ( 2 controles recibieron surfactante , un control no recibió nada y 2 del grupo de surfactante no recibieron nada).
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	No aplica
<b>SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+

2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Las diferencias entre los 2 grupos de pacientes ( sesgo de selección) pudieran haberle dado un mejor efecto al CPAP + surfactante
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	La certeza no es completa
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	De forma indirecta porque el desenlace no es incidencia de SDR sino necesidad de ventilación mecánica.
<b>SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	53 controles y 52 en el grupo de surfactante
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	Los del grupo control eran de mayor edad gestacional, mayor número de hombres, mas con nacimiento por cesárea y mas con esteroides antenatales. Los de surfactante más antecedente de pre-eclampsia. Los que requirieron VM tuvieron mayor FiO2 en el reclutamiento y mayor median a/A ratios antes de instaurar la intervención. ( ver suplemento). Los que no requirieron VM fueron mayormente nacidos de mujeres con pre-eclampsia. El inicio de NCPAP fue tardío de acuerdo a la edad postnatal y se usaron varios métodos para administrar el NCPAP.
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? Liste todas las intervenciones cubiertas	Una dosis intratraqueal de Surfactante ( Survanta) + Nasal CPAP vs Nasal CPAP solo.
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Entre surfactante + NCPAP vs NCPAP solo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.	No establece tiempo de seguimiento.
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.	Desenlace principal: Necesidad de ventilación mecánica Desenlaces secundarios: Duración de la ventilación asistida, duración de la terapia de O2, FiO2 pico y necesidad subsecuente de surfactante.
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo	Ventilación Mecánica subsecuente Control 37 (70%) vs Surfactante 26 (50%) p= 0.04. Duración de O2 en días Control 4 (1-78) vs surfactante 4 (1-40) p=0.6; FiO2 pico

	relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.	Control $0.53 \pm 0.21$ vs Surfactante $0.54 \pm 0.24$ , $p = 0.87$ ; duración de la ventilación mecánica en horas Control 62 (14–152) vs surfactante 54 (20–500) $p = 0.5$ ; Surfactante subsecuente control 35 (66 %) vs surfactante 17 (33 %), $p = 0.001$ ; Numero de dosis subsiguientes de surfactante Control 1 (0–4) vs Surfactante 0 (0–3), $p = 0.004$ . Número total de dosis de surfactante Control 1 (0–4) vs Surfactante 1 (0–4), $p = 0.20$ ; Neumotórax Control 4 (8%) Surfactante 0, $p = 0.12$ , Displasia Broncopulmonar Control 2 (4%) vs Surfactante 0, $p = 0.68$ , muerte Control 0 Surfactante 1 (2%), $p = 0.50$ . NNT=5 .
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.	Universidad de Rochester y el surfactante fue donado por Laboratorios Abbott.
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.	Si. Según los autores, la necesidad de ventilación mecánica subsecuente se redujo de 70% a 50% en el grupo de surfactante. ( $p = 0.04$ ) En este grupo los RNP requirieron menor FiO2 en las primeras 5 horas de vida en comparación con el grupo control. No hubo diferencias en el tiempo de ventilación requerida en cada grupo. Los sujetos del grupo control tuvieron mayor riesgo de requerir surfactante adicional.

## Pregunta 9

¿En RNPT con SDR, la aplicación de surfactante de rescate temprano disminuye la severidad del SDR comparado con la aplicación del surfactante de rescate tardío?

<b>LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)</b>		
Identificación del estudio: Hentschel R, Dittrich F, Hilgendorff A, Wauer R, Westmeier M, Gortner L. Neurodevelopmental outcome and pulmonary morbidity two years after early versus late surfactant treatment: does it really differ? Acta Paediatr. 2009 Apr;98(4):654-9		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No. 11
Evaluado por: María Ximena Rojas		
<b>SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA</b>		
En un ECA bien conducido...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento	Cubierto excelentemente. (al leer el estudio ECA primario dado que este artículo reporta el seguimiento de las cohortes a 2 años)
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantiene ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente.
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente.
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto adecuadamente.
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible (confiable?)	Cubierto adecuadamente
1.8	Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio.	Para este seguimiento a 2 años 84 de 154 asignados al tratamiento temprano y 101 de 163 asignados al grupo tardío completaron el seguimiento, de este grupo 3 habían muerto en el periodo neonatal. Solo se evaluaron los que cumplían la edad de 18 a 26 meses de edad corregida.
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	No está reportado -se habla de 6 sitios en q se realiza el estudio pero no se citan análisis por centros.
<b>SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría	

	afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Es un estudio de seguimiento a largo plazo, el neuro-desarrollo puede estar relacionado con otras causas como HIV grados 3 y 4v o leucomalasia periventricular, o largo tiempo en UCI, no solo con la administración temprana o tardía del surfactante. Sin embargo si la administración temprana de surfactante se asocia a menores tasas de estos desenlaces durante el periodo neonatal lo que a la vez conlleva a un mejor neuro desarrollo en la infancia temprana.
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si
<b>SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	77 en tratamiento con surfactante temprano y 90 con surfactante tardío.
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	Niños entre 18 y 24 meses edad corregida, que habían sido participantes del ECA en el periodo neonatal.
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? Liste todas las intervenciones cubiertas	Surfactante temprano: administrado en la primera hora después del nacimiento. Surfactante tardío: administrado entre las 2 y 6 h después de nacer, cuando el RN requería ventilación mecánica y una FiO2 >0.4
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Entre surfactante temprano vs tardío
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.	2 años después de ser reclutados en el estudio.
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.	Desarrollo neuromotor: dado por tono muscular, coordinación ojo-mano, reflejos posturales, reflejos profundos tendinales, reflejos patológicos, y otros desordenes
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores	Distrofia (<3rd centile) 13/77 y 18/90 Rolling over from supine to prone : Temprano promedio 8.0 RI(7.0–10.0); tardío-promedio 7.0 RI (6.0–9.0) Gateo adecuado; Surfactante temprano (edad promedio en

	de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.	meses) 11.0 RI(9.0–13.0); Surfactante tardío, promedio 11.0 RI(9.0–13.0) Camina libremente: Surfactante temprano (edad promedio en meses) 15.0 RI(14.0–17.0); Surfactante tardío, promedio 15.5 (14.0–18.0)
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.	Hospitales universitarios. Poco probable que haya conflicto de interés de los autores.
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.	Si. En términos de historial médico, morbilidad a largo plazo, desarrollo neurológico y morbilidad a la edad del seguimiento, ambos grupos de tratamiento mostraron resultados comparables a la edad ajustada de 20 meses en promedio..



## Pregunta 15.

¿Cuál es el efecto de la estrategia INSURE (extubación precoz a CPAP) comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pretermino con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Identificación del estudio: Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Conor J, Soll RF; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. Pediatrics. 2011 Nov;128(5):e1069-76.		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No. 17
Evaluado por: María Ximena Rojas R.		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento	Cubierto excelentemente
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	El estudio es abierto pero la posibilidad de sesgo en la medición de desenlaces es baja dado que por su definición son variables duras poco dependientes del observador.
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible (confiable?)	Cubierto excelentemente
1.8	Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio.	1,4% Grupo CPAP: 1,36 ISEx
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	No está reportado
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique + +, + ó -	+++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría	

	afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Sí
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Sí
<b>SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	Estudio de tres ramas: Surfactante profiláctico=213; Intubación-surfactante-extubación-CPAP=219; CPAP=224
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	Recién nacidos pretermino entre 26 y 29 6/7 semanas de gestación, sin anomalías congénitas. Nacidos en cualquiera de las 27 unidades de cuidado neonatal de la Red de Investigación Vermont-Oxford de los estados unidos y Europa.
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? Liste todas las intervenciones cubiertas	Surfactante profiláctico: administrado en los primeros 15 min. de vida sin importar estatus respiratorio. Los RNP pasaban luego a 6 horas de ventilación mecánica. Intubación-Surfactante-Extubación: Los RNP era intubados para administración de surfactante dentro de los primeros 15 min de vida y rápidamente extubados a CPAP CPAP: Los RNP era colocados en CPAP nasal dentro de los primeros 15 min de vida.
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Entre los tres tratamientos, se toma el surfactante profiláctico +ventilación mecánica de 6 horas con el grupo control contra el que se comparan las otras dos estrategias
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.	Hasta el egreso hospitalario o muerte, y está acorde con el plan de medición del desenlace
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.	Incidencia de DBP=necesidad de oxígeno suplementario o soporte ventilatorio para mantener una SaO <sub>2</sub> ≥88% a las 36 semanas de edad corregida.
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que	Grupo intubación-surfactante-extubación: Para muerte RR= 0,97 IC95%(0,49-1,94); Muerte o DBP: RR=0,78 IC 95%(0,59 1,03) Grupo CPAP Para muerte RR= 0,57 IC95%(0,25-1,27); Muerte o DBP:

	esté disponible.	RR=0,83 IC 95%(0,64 1,09)
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.	Grant obtenido por convocatoria-Universidad de Toronto Canadá.
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.	Si. Este estudio mostró que las dos alternativas experimentales resultan en desenlaces similares que la practica actual de intubación-surfactante y mínimos tiempo de ventilación mecánica. La única ventaja encontrada con el tratamiento con CPAP fue la reducción en la necesidad de surfactante pulmonar y en la necesidad de ventilación mecánica

## Pregunta 24.

En presencia de líquido teñido de meconio, ¿la aspiración rutinaria de la cavidad oral antes de la salida de los hombros disminuye la incidencia de síndrome de aspiración de líquido meconiado comparado con la no aspiración?

<b>LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE COHORTES</b>		
Identificación del estudio Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of Respiratory Disorders in Neonates Born between 34 and 36 Weeks of Gestation Following Exposure to Antenatal Corticosteroids between 24 and 34 Weeks of Gestation. Am J Perinatol 2008;25(2):79–84.5		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No.24
Evaluado por: Javier contreras		
<b>SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA</b>		
En un estudio de cohortes bien conducido...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente
<b>SELECCIÓN DE LOS SUJETOS</b>		
1.2	Los dos grupos en estudio son seleccionados de poblaciones comparables en todos los aspectos excepto en el factor bajo investigación.	Cubierto excelentemente
1.3	El estudio indica cuántas de las personas invitadas a participar realmente participaron en el mismo, en cada una de los grupos bajo investigación	Cubierto excelentemente
1.4	La probabilidad de que algunos sujetos elegibles presentaran el desenlace al inicio del estudio es evaluada y tomada en cuenta en el análisis.	Cubierto excelentemente
1.5	Qué porcentaje de los individuos o grupos reclutados para cada brazo del estudio desertó antes de la finalización del estudio.	0%
1.6	Se realizan comparaciones entre los participantes que completaron el seguimiento y los desertores en función a la exposición.	No aplica
<b>EVALUACIÓN</b>		
1.7	Los desenlaces están claramente definidos.	Cubierto adecuadamente
1.8	La evaluación del desenlace se hace en condiciones ciegas con relación al estado de exposición	Cubierto excelentemente
1.9	Cuando el cegamiento no es posible, se reconoce que el conocimiento del estado de exposición pudo influenciar la evaluación del desenlace.	No aplica
1.10	La medida utilizada para evaluar la exposición es confiable.	Cubierto excelentemente
1.11	Se utiliza evidencia de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación del	Cubierto

	desenlace es válido y confiable.	
1.12	El estado de exposición o de factores pronósticos es evaluado más de una vez.	No aplica
CONFUSIÓN		
1.13	Los principales factores de confusión posibles son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis.	No está cubierto
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
1.14	Se presentan intervalos de confianza	No está reportado
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo o confusión en el estudio y en el establecimiento de la relación causal entre exposición y efecto? Codifique ++, + ó -	++
2.2	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿tiene certeza de que el efecto global se debe a la exposición bajo investigación?	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	++
SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Indique el número en cada grupo separadamente.	Total 1044: 574 expuestos a esteroides antenatales (53.2%), 470 (43.6%) no.
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	Recién nacidos únicos nacidos entre las 34-36 semanas de gestación, datos de una institución hospitalaria y su servicio de cuidado intensivo
3.3	¿Cuáles son los factores ambientales o pronósticos investigados en este estudio?	Exposición a esteroides antenatales entre las semanas 24 - 34
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Se realizan comparaciones entre la presencia o ausencia del factor ambiental/pronóstico o entre diferentes niveles de exposición?	Haber recibido o no entre la semana 24 y 34 esteroides antenatales: betametasona 2 dosis.
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio?	Estudio retrospectivo
3.6	¿Qué medida(s) de desenlace se utiliza(n) en el estudio? Indique todas las medidas de desenlace utilizadas para evaluar el impacto del factor ambiental o pronóstico escogido.	Incidencia de dificultad respiratoria
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto?	De 1018 recién nacido que egresan de la unidad de

	<p>Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto. Incluya los valores de p y cualquier intervalo de confianza disponible.</p> <p><b>Nota:</b> Asegúrese de incluir cualquier ajuste por factores de confusión, diferencias en la prevalencia, etc.</p>	<p>cuidado intensivo: 210(20.6%) desarrollaron dificultad respiratoria, 43 habían recibido esteroide antenatales y 167 no (<math>p&lt;0.0001</math>). también hubo diferencia en la necesidad de ventilación mecánica, CPAP u oxígeno por más de 24 horas. En promedio 140 de 542 (25.8%) recién nacidos que habían recibido esteroide antenatal ingresaron a la unidad de cuidado intensivo y 382 de 449 (85%) de los que recibieron (<math>p&lt;0.0001</math>). también tuvo significado estadístico el promedio de estancia hospitalaria. (<math>7\pm4</math> y <math>22\pm10</math> <math>p&lt;0.02</math>). Todas las asociaciones se mantenían después de los ajustes por edad gestacional, sexo, vía del parto.</p>
3.8	<p>¿Cómo fue financiado el estudio? Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.</p>	<p>No es explícito</p>
3.9	<p>¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.</p>	<p>Si, según él la administración de esteroides prenatales (semanas 24-34) tiene efecto aunque el parto sea prematuro tardío o cercano al término.</p>

### Pregunta 37.

¿Cuál es el efecto en la incidencia de TTRN de la aplicación de corticoides (betametasona, dexametasona, hidrocortisona) comparado con su no aplicación previo a cesárea electiva en mujeres con < de 38 semanas de gestación?

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomised controlled trial. Lancet 1999;354(9184):1061-65.		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No.37
Evaluado por: Javier contreras		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento	Cubierto adecuadamente
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantiene ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto adecuadamente
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto adecuadamente
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible (confiable?)	Cubierto adecuadamente
1.8	Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio.	0%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	

2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si
<b>SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	205, ventilación de alta frecuencia: 98 / 107 ONi
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	Por categoría de enfermedad de base: SDR= 70 SALAM= 58 otros= 43 cardiopatía congénita= 34. cardiopatía congénita cianosante= 2 excluidos todos al ingreso tenían: índice medio de oxigenación= 48 ±2 presión arterial de oxígeno= 41 ± 1 mm Hg
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? Liste todas las intervenciones cubiertas	Oxido nítrico
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Oxido nítrico vs. Ventilación de alta frecuencia en falla respiratoria grave
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.	28 días
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.	Mortalidad Días de ventilación Fuga de aire pulmonar Necesidad de oxígeno al día 28
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.	Cincuenta y tres pacientes (26%) se recuperaron con el tratamiento asignado inicialmente, sin cruce (30 con ONi [28%] y 23 con VAFO [23%], p = 0,33). Dentro de este grupo, la supervivencia fue del 100% y no hubo diferencias en los días de ventilación mecánica, fuga de aire, o necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días. De los pacientes cuyo tratamiento inicial no mostro respuesta, el



		tratamiento cruzado con la terapia alternativa fue un éxito en el 21% y 14% para el iNO y HFOV, respectivamente (p = no significativa). De los 125 pacientes en los que ambas estrategias de tratamiento fallaron, el 32% respondió al tratamiento combinado con VAFO más ONi. En total, 123 pacientes (60%) respondieron al tratamiento, ya sea sola o la terapia de combinación. Por categoría de enfermedad, las tasas de respuesta para la VAFO más ONi en el grupo con síndrome de dificultad respiratoria y el grupo con síndrome de aspiración de meconio fueron mejores que para la VAFO solos o ONi con la ventilación convencional (p <0,05). No se observaron diferencias en los resultados entre los centros ni en muerte ni en tratamiento con oxigenación de membrana extracorpórea = 29% a 75%).
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.	NIH
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.	Parcialmente

## Pregunta 42.

¿En los RN con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado es más efectivo el uso de ventilación de alta frecuencia comparado con la ventilación convencional?

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Lampland AL, Mammel MC. The Role of High-Frequency Ventilation in Neonates: Evidence-Based Recommendations. Clinics in Perinatology 2007;34(1):129-44		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No.42
Evaluado por: Javier contreras		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En una revisión sistemática bien conducida...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente
1.2	Se incluye una descripción de la metodología empleada	Cubierto excelentemente
1.3	La búsqueda de la literatura es lo suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes.	Cubierto excelentemente
1.4	La calidad de los estudios es evaluada y tomada en cuenta.	Cubierto adecuadamente
1.5	Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes para que la combinación de los resultados sea razonable.	No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fueron minimizados los sesgos en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO.		
3.1	¿Qué tipos de estudio son incluidos en la revisión? Resalte todos los que apliquen	<u>ECA</u> CCT Cohortes Casos-contrroles <u>Otros</u>

3.2	<p>¿Cómo ayuda esta revisión a responder su pregunta clave? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave. Anote cualquier fortaleza o debilidad particular de la revisión como una fuente de evidencia para una guía producida para el MPS en Colombia.</p>	Comparación entre tipo de ventilación y oxido nítrico
-----	---	---

<b>LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)</b>		
Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomised controlled trial. Lancet 1999;354(9184):1061-65.		
Tema de la guía: Atención integral del recién nacido. Trastornos respiratorios.		Pregunta No.45
Evaluado por: Javier contreras		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido...		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento	Cubierto adecuadamente
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantiene ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto adecuadamente
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto adecuadamente
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible (confiable?)	Cubierto adecuadamente
1.8	Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio.	0%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de	++

	sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si
<b>SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO</b>		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	205, ventilación de alta frecuencia: 98 / 107 ONi
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	Por categoría de enfermedad de base: SDR= 70 SALAM= 58 otros= 43 cardiopatía congénita= 34. cardiopatía congénita cianosante= 2 excluidos todos al ingreso tenían: índice medio de oxigenación= 48 ±2 presión arterial de oxígeno= 41 ± 1 mm Hg
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? Liste todas las intervenciones cubiertas	Oxido nítrico
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Oxido nítrico vs. Ventilación de alta frecuencia en falla respiratoria grave
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.	28 días
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.	Mortalidad Días de ventilación Fuga de aire pulmonar Necesidad de oxígeno al día 28
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo	Cincuenta y tres pacientes (26%) se recuperaron con el tratamiento asignado inicialmente, sin cruce (30 con ONi [28%] y 23 con VAFO [23%], p = 0,33). Dentro de este

	relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.	grupo, la supervivencia fue del 100% y no hubo diferencias en los días de ventilación mecánica, fuga de aire, o necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días. De los pacientes cuyo tratamiento inicial no mostro respuesta, el tratamiento cruzado con la terapia alternativa fue un éxito en el 21% y 14% para el iNO y HFOV, respectivamente (p = no significativa). De los 125 pacientes en los que ambas estrategias de tratamiento fallaron, el 32% respondió al tratamiento combinado con VAFO más ONi. En total, 123 pacientes (60%) respondieron al tratamiento, ya sea sola o la terapia de combinación. Por categoría de enfermedad, las tasas de respuesta para la VAFO más ONi en el grupo con síndrome de dificultad respiratoria y el grupo con síndrome de aspiración de meconio fueron mejores que para la VAFO solos o ONi con la ventilación convencional (p <0,05). No se observaron diferencias en los resultados entre los centros ni en muerte ni en tratamiento con oxigenación de membrana extracorpórea = 29% a 75%).
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.	NIH
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.	Parcialmente