Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

2013 - Guía No. 04

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 prematuro -
2013 Guía No. 04

ISBN: 978-958-8838-03-8
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.

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 Muños
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

Pontificia Universidad JAVERIANA Bogotá

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
1803
FACULTAD DE MEDICINA

ASOCIACION COLOMBIANA DE NEONATOLOGIA

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

Alejandro Colmenares Betancourt
Experto Metodológico y Temático
Asociación Colombiana de Neonatología
Médico Neonatólogo y Magister en Epidemiología Clínica

Juan Gabriel Ruíz Peláez
Experto Metodológico y Temático
Pontificia Universidad Javeriana
Médico Pediatra y Magister en Epidemiología Clínica

Oscar Muñoz Velandia
Experto Metodológico
Pontificia Universidad Javeriana
Médico Internista y Magister en Epidemiología Clínica

Catalina Barragán Corrales
Asistente Metodológica y Usuaria Experta
Pontificia Universidad Javeriana
Médica General

Diana Estrada Cano
Asistente Metodológica y Experta Temática
Pontificia Universidad Javeriana
Médica Pediatra

EQUIPO TEMÁTICO

Nathalie Charpak
Líder Temática
Fundación canguro
Médica Pediatra

Clara Esperanza Galvis Díaz
Experta Metodológica
Presidente, Asociación Colombiana de Neonatología
Hospital Militar Central
Médica Neonatóloga

Adriana del Pilar Montealegre Pomaro
Experta temática
Pontificia Universidad Javeriana
Médica Neonatóloga y candidata a Maestría en Epidemiología Clínica
Leslie Ivonne Martínez de la Barrera
Experta Metodológica
Sociedad Colombiana de Pediatría
Clínica Colsánitas
Médica Neonatóloga
Yaris Arsulli Vargas Vacca
Experta temática
Pontificia Universidad Javeriana
Médica Pediatra y Fellow de Neonataología
Isabel Cristina Coca Cifuentes
Experta temática
Pontificia Universidad Javeriana
Médica Neonatóloga
Ángela Lombo Liévano
Experta temática
Asociación Colombiana de Neonatología
Médica Neonatóloga

EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Diego Rosselli Cock
Coordinador
Pontificia Universidad Javeriana
Médico Neurólogo, Magister en Educación y Magister en Políticas en Salud
Juan David Rueda Pinzón
Asistente
Pontificia Universidad Javeriana
Médico General
Edgar Guerrero Regino
Asistente
Pontificia Universidad Javeriana
Economista

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

Martín Rondón Sepúlveda
Pontificia Universidad Javeriana
Bioestadística
Estadístico y Magister en Bioestadística

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

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

Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de la Salud y Protección social y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS, mediante Contrato No. 126 de 2010 suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución) y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de Guías de Atención Integral en el País), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de Guías de Atención Integral basadas en evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

Declaración de independencia editorial

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de Guías de la Pontificia Universidad Javeriana. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del Grupo Desarrollador, participantes directos de los procesos de desarrollo, y las personas que participaron en la revisión externa realizaron la declaración de conflictos de interés.

Plan de actualización de la Guía

Se recomienda a las entidades financiadoras realizar procesos formales de revisión y actualización de la presente GPC según sea requerido. A pesar de que no existe consenso sobre el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, y que este depende de la evidencia o información que base sus recomendaciones, el GDG recomienda que los contenidos de las guías sean revisados, para verificar su vigencia o necesidad de actualización al menos al cabo de 3 años a partir de la fecha de publicación del presente documento.

Contenido

Fuente de financiación....9

Derechos de autor....9

Siglas y abreviaturas....14

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

Sección 1. Guía de Práctica Clínica....21

1. Resumen Ejecutivo....22

1.1. Introducción....22
1.2. Alcance y objetivos....23
1.3. Metodología....25
1.4. Recomendaciones....28
1.5 Referencias....64

2. Introducción....65

2.1. Conceptualización....65
2.2. Magnitud del problema de salud....66
2.3. Justificación: Porqué hacer guías de atención integral basadas en evidencia para el manejo del recién nacido prematuro....66
2.4. Referencias....68

3. Alcance y objetivos....69

3.1. Alcance de la Guía....69
3.2. Propósitos....69
3.3. Objetivo General:....69
3.4. Objetivos específicos:....70
3.5. Población Blanco....71
3.6. Usuarios....71
3.7. Ámbito Asistencial....71

4. Metodología....72

4.1. Marco conceptual....72

4.2. Aspectos generales 72
4.3. Aspectos específicos: Generación de las Guías de práctica clínica basadas en evidencia 82
4.4. Referencias 99

5. Recomendaciones 101

5.1. Tópico 1. Maduración Pulmonar Fetal 101
5.2. Tópico 2. Atención en sala de partos 110
5.3. Tópico 3. Nutrición del recién nacido prematuro 132
5.4. Tópico 4. Atención del recién nacido prematuro durante la transición mediata y tardía 180
5.5. Tópico 5. Prevención y manejo del dolor asociado a procedimientos y tratamientos 209
5.6. Tópico 6. Manejo del prematuro durante el período de crecimiento estable 230
5.7. Tópico 7, Detección, prevención y manejo de algunos problemas frecuentes y específicos del prematuro: ducto arterioso persistente (DAP) en el prematuro hospitalizado (excluye asociación con otras anomalías), Retinopatía de la prematuridad (ROP) y anemia fisiológica del prematuro 249
5.8. Tópico 8. Alistamiento para el egreso 288

Costo-efectividad de la profilaxis con palivizumab para la prevención de infecciones por virus sincitial respiratorio (VSR) en niños prematuros con 35 semanas o menos de edad gestacional 303

Presentación 304

1. Resumen 305

2. Pregunta económica 306

3. Objetivos 306

4. Revision de la evidencia economica 306

4.1. Bases de datos utilizadas en la búsqueda. 308
4.2. Estrategia de búsqueda (se describe la de Pubmed, las otras fueron adaptadas según necesidad) 308
4.3. Resumen y discusión de la evidencia económica 314

5. Metodología 315

6. Resultados 324

Análisis y resultados 327

7. Discusion 331

8. Conclusiones 331

Referencias **332**

Apendices **336**

Apéndice 1. Resumen de estudios evaluados/incluidos para identificación de efectividad 336
Apéndice 2. Tabla de costos de asma traídos a valor presente 336
Apéndice 3. Tabla de utilidades de asma traídos a valor presente 339
Apéndice 4. Árbol de decisiones del modelo general 342
Apéndice 5. Número de niños nacidos vivos según el tiempo de edad gestacional datos del DANE para el año 2009 343
Apéndice 6. Distribución beta de niños nacidos vivos según el tiempo de edad gestacional datos del DANE para el año 2009. 343
Apéndice 7. Distribución gamma de la variable estancia en piso, para un valor esperado de 7,88 días. 344
Apéndice 8. Distribución gamma de la variable costos del asma, para toda la vida del paciente asmático. 344
Apéndice 9. Datos de efectividades utilizadas en el modelo 345
Apéndice 10. Datos de costos utilizadas en el modelo 346
Apéndice 11. Datos de costos de secuelas utilizadas en el modelo. 346
Apéndice 12. Datos de utilidades utilizadas en el modelo. 347
Apéndice 12a. Gráfico de tornado 347
Apéndice 12b. 348
Apéndice 13. Evaluación crítica de los estudios económicos. 349

Anexos **405**

CAPÍTULO 1: Formulación de problemas - Protocolos de revisión **405**

CAPÍTULO 3: Formulación de problemas – Protocolos de revisión **417**

CAPÍTULO 4: Formulación de problemas – Protocolos de revisión **436**

"Neonaral intensive care"/exp OR "neonatal intensive care" AND parental AND visiting AND visiting AND policies **441**

CAPÍTULO 5: Formulación de problemas – Protocolos de revisión **466**

Anexo perfiles de evidencia GRADE **474**

Siglas y abreviaturas

ACT: Agua corporal total

AINE: Anti Inflamatorio No Esteroideo

BPN: Bajo peso al nacer

DAP: Ductus arterioso persistente

DBP: Displasia broncopulmonar

DM: diferencia de medias

EBPN: Extremado bajo peso al nacer

ECN: Enterocolitis necrosante

EMH: Enfermedad de membrana hialina

EOA: Emisions otoacústicas

EPC: Enfermedad pulmonar crónica

HIV: Hemorragía intraventricular

IC: Intervalo de confianza

LEC: Líquido extracellular

LIC: Líquido intracelular

MC: Madre canguro

MBPN: Muy bajo peso al nacer

MMC: Método madre canguro

NIDCAP: *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*

NNT: Número necesario a tratar

NPT: Nutrición parenteral total

OR: *Odds ratio*

PMC: Programa madre canguro

PTH: Hormona paratiroidea

RN: Recién nacido

RNP: Recién nacido prematuro

ROP: Retinopatía de la prematurez

RR: Riesgo relativo

RSL: Revisión sistemática de la literatura

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

URN: Unidad de recién nacidos

UCIN: Unidad de cuidado intensivo neonatal

VSR: Virus sincicial respiratorio

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 perdidas 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 necesidad 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 si, 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, requirieron 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). También se contó 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

El recién nacido es prematuro cuando el nacimiento se produce antes de completarse la semana 37 de gestación. El feto crece y madura en la vida intrauterina a un ritmo predecible y biológicamente determinado. Al completar la semana 37 de gestación suele estar lo suficientemente maduro y con suficiente tamaño corporal como para hacer una transición apropiada a la vida extrauterina.

La prematuridad es frecuente y es responsable de muy elevadas morbilidad y mortalidad, y afecta desproporcionadamente a las gestaciones de mujeres en desventaja social y económica.

La transición del prematuro desde la vida intrauterina a la vida independiente puede estar marcada por múltiples problemas que ponen en riesgo su vida o su integridad. Al proceso de transición se suman la inmadurez de órganos y funciones vitales (pulmón, tracto gastro-intestinal, termo-regulación, metabolismo energético, riñón, etc.), la fragilidad de sistemas (sistema inmunológico, gastro-intestinal – Enterocolotis necrosante- sistema nervioso central –hemorragia de matriz germinal, kern-icterus- etc.) y las condiciones asociadas o desencadenantes del parto prematuro (por ejemplo, insuficiencia placentaria, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, etc.)

La atención de los niños prematuros, dada su complejidad, fragilidad y heterogeneidad en estados de salud y factores de riesgo, no solo consume gran cantidad de recursos sino que para obtener resultados de salud adecuados se requiere de un óptimo desempeño de los profesionales de la salud, junto con acceso a los recursos tecnológicos adecuados. Hay múltiples tópicos en los que hay marcada variabilidad en las prácticas de atención de los prematuros, que se acompañan también de variabilidad inexplicada e indeseable en los resultados de salud obtenidos.

Además, se espera del profesional de la salud a cargo del niño prematuro que sea capaz, no solo de desempeñarse como un experto en la biología y manejo clínico de la prematuridad sino que pueda evaluar críticamente y de forma eficiente las evidencias científicas nuevas que constantemente se están produciendo. La magnitud de este esfuerzo suele sobrepasar la disponibilidad de tiempo y recursos de la mayoría de los clínicos que desean mantenerse actualizados. Asimilar las nuevas evidencias de manera crítica y racional es una exigencia difícil de cumplir, pero que puede hacerse factible mediante la elaboración de recomendaciones basadas en evidencia que estén actualizadas y se hagan accesible de forma oportuna al clínico.

Por estos motivos es apropiado desarrollar recomendaciones basadas en evidencia que estandaricen el manejo preventivo, diagnóstico y terapéutico de los recién nacidos prematuros en el país, con el

objetivo de mejorar la calidad de la atención que reciben y racionalizar el uso de los recursos empleados en su cuidado.

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 prematuro. Las recomendaciones cubren aspectos involucrados en la atención clínica (prestación de servicios individuales de salud) de recién nacidos prematuros que demandan atención clínica en sala de partos, servicio de hospitalización conjunta post-parto madre-hijo, unidad de recién nacidos de nivel II y III. 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. Se consideran aspectos del manejo inicial, el proceso diagnóstico, la decisión acerca de manejo ambulatorio u hospitalario, tratamiento, evaluación de resultados del tratamiento y terminación de las intervenciones terapéuticas, incluyendo el alistamiento para el egreso hospitalario.

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 prematuros y generar indicadores de calidad de procesos. La presente guía tiene carácter prescriptivo (recomienda) y no debe interpretarse como una norma de obligatorio cumplimiento.

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 prematuros.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido prematuro.
- 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 del recién nacido prematuro, basada en evidencia.

1.2.3. Objetivo General:

Desarrollar de manera sistemática guías de atención integral y parámetros de práctica de atención en salud para el recién nacido prematuro con énfasis en la atención hospitalaria en unidades de recién nacidos y aspectos relacionados con el alta hospitalaria adecuada y oportuna y su seguimiento ambulatorio al menos hasta que complete 40 semanas de edad gestacional. La guía esta basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según nivel de evidencia y fuerza de la recomendación, que no solo sirven como bases para orientar la práctica clínica sino que pueden ser utilizadas para diseñar, desarrollar y llevar a cabo actividades de aseguramiento de la calidad de atención.

1.2.4. Obejtivos Específicos:

Realizar un diagnóstico metodológico y de contenidos de las principales guías de manejo del prematuro existentes.

Ensamblar una fuerza de tarea integrada 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 vinculados a las universidades del consorcio) 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 tópicos relacionados con la atención integral del recién nacido prematuro:

- Tópico 1. Maduración Pulmonar Fetal
- Tópico 2. Atención en sala de partos
- Tópico 3. Nutrición y alimentación del recién nacido prematuro
- Tópico 4. Atención del recién nacido prematuro durante la transición mediata y tardía.
- Tópico 5. Prevención y manejo del dolor asociado a procedimientos y tratamientos
- Tópico 6. Manejo del prematuro durante el período de crecimiento estable
- Tópico 7, Detección, prevención y manejo de algunos problemas frecuentes y específicos del prematuro: ducto arterioso persistente (DAP) en el prematuro hospitalizado (excluye asociación con otras anomalías), Retinopatía de la prematuridad (ROP) y anemia fisiológica del prematuro.
- Tópico 8. Alistamiento para el egreso

1.2.5. Población:

Las recomendaciones van dirigidas al manejo del recién nacido prematuro (nacido antes de las 36 semanas y 6 días de edad gestacional) y son aplicables a todo tipo de prematuros. Aun cuando no se excluyen grupos de la población de prematuros si se excluye del alcance de esta guía el manejo de ciertas condiciones específicas que se presentan en la prematuridad y que requieren de la formulación de guías específicas.

1.2.6. Usuarios:

Personal clínico asistencial que tomas decisiones sobre los cuidados clínicos del recién nacido prematuro hospitalizado en los niveles II y III de atención. Esto incluye a pediatras generales y neonatólogos. Para algunas recomendaciones específicas puede abarcar a enfermeros licenciados, nutricionistas y personal clínico adicional implicado en el manejo hospitalario y ambulatorio del prematuro. Algunas de las recomendaciones sobre prevención deben ejecutarse anteparto y en este caso la recomendación va dirigida al obstetra (maduración pulmonar anteparto). Las recomendaciones no van dirigidas a sub-especialistas pediatras (neumologo, neurologo, endocrinologo, infectólogo, cardiólogo, cirujano, retinólogo, fisiatra, psicólogo infantil y del desarrollo etc.) aun cuando si afectan procesos de remisión a dichas sub-especialidades. Los manejos de condiciones específicas por parte de subespecialistas (por ejemplo diagnóstico y manejo de la retinopatía del prematuro por parte del oftalmólogo pediatra- retinólogo) ameritan recomendaciones específicas que exceden el alcance de la presente propuesta.

1.2.7. Ámbito asistencial:

La Guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido prematuro en instituciones hospitalarias de nivel II y III. Para la fase ambulatoria hace recomendaciones para consultas externas de recién nacidos de alto riesgo que se ubican en al menos el nivel II de atención. Si bien los recién nacidos prematuros pueden nacer en niveles I 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.

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. 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.

A continuación se procedió a refinar y validar las preguntas clínicas objeto de la guía. El núcleo de expertos metodológicos hizo revisiones sistemáticas de la evidencia disponible. Para cada pregunta se seguía un proceso jerarquizado de búsqueda de evidencia. En primer lugar se buscaban Guías basadas en evidencia que contestaran adecuadamente la pregunta de interés. Si no había guías directamente relevantes o si no satisfacían los requisitos mínimos de calidad, se procedía a buscar revisiones sistemáticas. En caso de ser insatisfactorias, se pasaba a estudios individuales con el mejor diseño posible de acuerdo a cada tipo de pregunta. En ausencia de investigación primaria se recurría a raciocinio fisiopatológico y opiniones de expertos.

En el caso de identificarse guías potencialmente útiles, se contemplaba realizar una adaptación estandarizada (metodología ADAPTE(3) modificada de acuerdo con la propuesta del grupo de Nueva Zelanda(4)). De lo contrario, se procedía a generar recomendaciones de novo. Para cada recomendación de novo se realizó una síntesis de la evidencia, se elaboraron perfiles y resúmenes de evidencia según la metodología GRADE(5;6) y se formularon las recomendaciones basadas en evidencia.

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 (videograbaciones, 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.

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.

1.4. Recomendaciones

1.4.1. Tópico 1. Maduración Pulmonar Fetal

1.4.1.1. Preguntas 1 a 4 y Respuesta basada en evidencia

1.4.1.1.1. Pregunta 1

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

1.4.1.1.2. 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)

1.4.1.1.3. 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?

1.4.1.1.4. Respuesta basada en evidencia.

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

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.1.1.5. 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?

1.4.1.1.6. 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

1.4.1.1.7. 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?

1.4.1.1.8. 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.

1.4.1.2. Recomendaciones

1.4.1.2.1. 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.

1.4.1.2.2. 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.

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.

1.4.1.2.3. 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.

1.4.2. Tópico 2. Atención en sala de partos

1.4.2.1. Pregunta 5

1.4.2.1.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros, la reanimación respiratoria en sala de partos utilizando aire ambiente comparado con administrar oxígeno suplementario se asocia con igual éxito terapéutico y una menor proporción de complicaciones?

1.4.2.1.2. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia de que en recién nacidos prematuros, la reanimación con aire ambiente, o con oxígeno con concentraciones elevadas cambie el riesgo de mortalidad o de displasia broncopulmonar (revisión sistemática, actualizada a 2012). Hay al menos un experimento de buena calidad (Rabe) que sugiere que se debe empezar con una FIO2 moderada (30%) y titular la fracción inspirada de O2 de acuerdo con la saturación de oxígeno preductal (oximetría de pulso) porque permite llegar a meta de saturación adecuada más rápidamente. Los pacientes estudiados incluyen sujetos a término y prematuros de más de 1000 g.

Calidad de la evidencia: moderada

1.4.2.1.3. Recomendación

5A. En todo paciente prematuro que requiere soporte con presión positiva en sala de partos, se recomienda monitorizar la pulsoximetría en la extremidad superior derecha (preductal) y titular la FIO2 (con mezclador de aire y oxígeno) que permita alcanzar una saturación entre 90% y 94%.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

5B. En el paciente prematuro de 32 o menos semanas de edad gestacional, se sugiere iniciar la presión positiva con FIO2 del 30% y titular según oximetría.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

5C. En el prematuro entre 33 y 36 semanas de edad gestacional se sugiere iniciar con un FIO2 entre 21 y 30%

Recomendación fuerte a favor de la intervención

1.4.2.2. Pregunta 6

1.4.2.2.1. Pregunta

¿Cuál estrategia de pinzamiento de cordón umbilical es mas efectiva (volemia adecuada, prevención o atenuación de anemia) y segura (hipervolemia, hiperglobulia, icetricia) en la atención del parto prematuro: pinzamiento temprano (tan pronto como sea posible) o tardío (al menos 60 segundos de espera) y en este caso, con o sin maniobras activas para favorecer transfusión placentaria?

1.4.2.2.2. Respuesta basada en evidencia

La evidencia sugiere que un retraso moderado en el pinzamiento de cordón en recién nacidos prematuros mejora la volemia y disminuye la necesidad de transfusiones por anemia de la prematuridad. No es claro el efecto sobre mortalidad o hemorragia intraventricular. El retraso en el pinzamiento del cordón en prematuros se asocia con elevación de los niveles promedio de bilirrubina.

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.2.2.3. Recomendación

6.A. Se recomienda diferir el pinzamiento del cordón umbilical entre 30 y 60 segundos en recién nacidos prematuros para favorecer la transfusión placentaria y ayudar con la prevención de la anemia de la prematuridad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

6.B. Solo se tolera un pinzamiento inmediato si la vida o la integridad del recién nacido está en riesgo y requiere de intervenciones médicas inmediatas (que no pueden ser postergadas más de 30 segundos) que serían dificultadas por un pinzamiento diferido.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

1.4.2.3. Pregunta 7

1.4.2.3.1. Pregunta

En la atención en sala de partos de recién nacidos prematuros que no requieren maniobras específicas de reanimación (resucitación), ¿cuál estrategia de prevención de hipotermia es más efectiva (regulación térmica apropiada), conveniente (establecimiento temprano del vínculo, favorecimiento de la lactancia materna) y segura (estabilidad fisiológica): secado y colocación bajo fuente de calor radiante (puede incluir cubrir para evitar pérdidas por convección) o secado y colocación inmediata en contacto piel a piel con el pecho de la madre, cubriendo el dorso con una manta para prevenir pérdidas por convección?

1.4.2.3.2. Respuesta basada en evidencia

De todos los trabajos incluidos en la revisión Cochrane acerca del uso de la Posición canguro inmediata en sala de parto para los recién nacidos sanos, solo cuatro incluyen niños prematuros todos ellos mayores de 32 semanas de edad gestacional y a todos les aplican el calificativo de "sanos. No se realiza un análisis específico para los niños prematuros pero se menciona que en que en contacto piel con piel los niños prematuros tardíos sanos (más de 32 semanas) tienen una mejor estabilidad respiratoria. La práctica de contacto piel a piel inmediatamente después del parto entre la madre y el recién nacido prematuro es rutinaria en algunas unidades neonatales de países escandinavos (Suecia, Dinamarca), incluso en prematuros de muy bajo peso al nacer. Según los reportes hechos en revisiones narrativas y en base a su experiencia (series de casos) la seguridad de esta práctica (seguida de posición canguro de duración progresiva y prolongada) es elevada y le atribuyen efectos beneficiosos en vínculo, apego, organización neurológica, ganancia de peso y lactancia materna (Nykvist 2010) .

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.2.3.3. Recomendación

7. Si el recién nacido prematuro no requiere de maniobras específicas de reanimación (resucitación), se recomienda secarlo y colocarlo sobre el pecho de la madre en el postparto inmediato en contacto piel a piel. De esta forma hay adecuada regulación térmica y se ejerce una influencia positiva sobre la lactancia materna y el establecimiento del vínculo y el apego. Se debe vigilar la estabilidad fisiológica del recién nacido.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.2.4. Pregunta 8

1.4.2.4.1. Pregunta

¿Cuál método abreviado de e valuación postnatal de la edad gestacional del recién nacido prematuro es mas válido, preciso y útil, el método de Ballard modificado (New Ballard), o el método de Capurro?

1.4.2.4.2. Respuesta basada en evidencia

El método de Capurro fue descrito en una comunicación breve de 1978. No se ha encontrado en la literatura ninguna evaluación sistemática de su validez o confiabilidad, y cuando fue descrito, la supervivencia de recién nacidos prematuros menores de 32 semanas en la institución donde se desarrolló era muy baja. El método de Ballard ha sido ajustado para incluir prematuros más inmaduros y su validez y confiabilidad han sido adecuadamente estudiadas, y su desempeño es aceptable. No hay comparaciones directas entre las escalas de Capurro y el Nuevo Ballard.

Calidad de la evidencia para Nuevo Ballard (8A): Moderada

Calidad de la evidencia para Capurro (8B) : Muy baja

1.4.2.4.3. Recomendación

8.A. En recién nacidos prematuros, se recomienda el uso del método de Ballard modificado ("New Ballard") para la estimación postnatal de la edad gestacional al nacer.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

8.B. Se recomienda NO usar el método de Capurro para la estimación de la edad gestacional al nacer, ya que no ha sido sometido a una evaluación apropiada de validez y precisión, no incluye prematuros muy inmaduros y no permite hacer comparaciones internacionales.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

1.4.3. Tópico 3. Nutrición del recién nacido prematuro

1.4.3.1. Pregunta 9

1.4.3.1.1. Pregunta

¿Cuál estrategia de nutrición parenteral, agresiva versus conservadora, es más efectiva (ganancia pondoestatural, tiempo para recuperación del peso de nacimiento) y segura (mortalidad, tolerabilidad y complicaciones) para el manejo nutricional inicial del prematuro en quien no está indicada la alimentación enteral o requiere de soporte nutricional parenteral?

1.4.3.1.2. Respuesta basada en evidencia

La evidencia sugiere que la alimentación parenteral temprana y agresiva mejora la incorporación de proteína y el crecimiento somático en los prematuros, hasta su egreso de la unidad neonatal, sin aumentar la mortalidad o las complicaciones frecuentes de la prematuridad.

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.3.1.3. Recomendación

9. En los prematuros en quienes no se indique inicio temprano y aporte suficiente de alimentación enteral u oral, se sugiere iniciar dentro de las primeras 24 horas de vida, un esquema agresivo de nutrición parenteral: aporte elevado de proteínas y lípidos y suficientes carbohidratos. Esta conducta puede acortar el tiempo necesario para llegar al periodo de crecimiento estable sin incrementar riesgos.

Recomendación débil a favor de la intervención.

1.4.3.2. Pregunta 10

1.4.3.2.1. Pregunta

¿En el recién nacido prematuro en quien esté indicado diferir la alimentación enteral nutritiva y esté recibiendo nutrición parenteral adecuada (usualmente menores de 1500 g de peso al nacer o con menos de 32 semanas de edad gestacional), el inicio de alimentación enteral trófica comparado con reposo intestinal se asocia con una reducción en el tiempo en que se una alimentación enteral completa sin aumentar el riesgo de mortalidad ni las complicaciones?

1.4.3.2.2. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia directa de que la alimentación trófica con volúmenes pequeños de calostro o leche materna reduzca el tiempo necesario para alcanzar una alimentación enteral completa. Los estudios evaluados utilizan principalmente fórmulas lácteas para prematuros y cantidades variables de leche humana. Estos estudios no muestran ventajas de la alimentación trófica frente al ayuno, pero tampoco evidencian aumento de riesgos o complicaciones.

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.3.2.3. Recomendación

10. Se recomienda que en los neonatos con muy bajo peso al nacer (menos de 1500 g) o muy prematuros (menos de 32 semanas de gestación) se inicie de manera temprana una alimentación enteral trófica preferiblemente con calostro de su propia madre.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

1.4.3.3. Pregunta 11

1.4.3.3.1. Pregunta

En el recién nacido prematuro en quien se inicia alimentación enteral, ¿cual es la estrategia de progresión de la alimentación enteral mas efectiva (menor tiempo para alcanzar para alimentación enteral completa) y segura (tolerabilidad, no incremento de riesgo de mortalidad ni complicaciones como enterocolitis necrosante)?

1.4.3.3.2. Respuesta basada en evidencia

Hay evidencia de que la progresión rápida en el volumen de alimento administrado por vía enteral (incrementos de alrededor de 30 ml/Kg/día) no afecta la tolerancia enteral, no incrementa el riesgo de enterocolitis necrosante ni la mortalidad por todas las causas, y sí disminuye el tiempo necesario para alcanzar una alimentación enteral completa. No hay suficiente evidencia en el subgrupo de los prematuros con pesos menores de 1200 g.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.3.3.3. Recomendación

11.A. El recién nacido prematuro sano cercano al término (con peso mayor de 1500 g al nacer) DEBE iniciar lactancia materna tan pronto como sea posible.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

11.B. En el recién nacido prematuro en quien ya se completa la fase de alimentación trófica (primeros 3 a 5 días), se recomienda hacer una progresión rápida de la alimentación enteral (25-30 cc/Kg/d) para alcanzar más rápidamente una alimentación enteral completa sin incrementar problemas de tolerancia ni el riesgo de enterocolitis necrosante. La evidencia en los menores de 1200 g es insuficiente, por lo que en este subgrupo se recomienda hacer incrementos moderados (15-20 ml/Kg/día).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.3.4. Pregunta 12

1.4.3.4.1. Pregunta

En el recién nacido prematuro en quien se inicia alimentación enteral, ¿cual es la estrategia de alimentación enteral mas efectiva (crecimiento y desarrollo) y segura (tolerabilidad, no incremento de riesgo de mortalidad ni complicaciones como enterocolitis necrosante), fórmula láctea para prematuros o leche materna?

1.4.3.4.2. Respuesta basada en evidencia

La alimentación enteral con leche materna se asocia con mejor tolerabilidad y menor riesgo de ECN o de cirugía por ECN. La velocidad de ganancia de peso es mayor con fórmulas lácteas para prematuros, pero no hay evidencia de mejor talla o perímetro cefálico. La fortificación o suplementación de la leche materna mejora la tasa de ganancia de peso (se discute en otra recomendación).

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.3.4.3. Recomendación

12. Se recomienda iniciar la alimentación del recién nacido prematuro con leche humana de su propia madre (preferiblemente el calostro), principalmente para disminuir el riesgo de enterocolitis necrosante.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.3.5. Pregunta 13

1.4.3.5.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros, el inicio de la estimulación de la succión (incluyendo succión no nutritiva) antes de la semana 34 comparado con inicio luego de la semana 34 se asocia con mayor éxito de la lactancia materna exclusiva y estancia hospitalaria más corta?

1.4.3.5.2. Respuesta basada en evidencia

La estimulación de la succión iniciada tempranamente (antes de la semana 33 o 34) se asocia a estancia hospitalaria más corta, una mejor transición de la alimentación enteral con sonda a una alimentación enteral completa; y no se evidencian efectos adversos a corto plazo. La succión no nutritiva y la estimulación oral que se inician antes de la semana 34 en el recién nacido pretérmino, se asocian con mayores tasas de lactancia materna tanto a corto plazo (en el momento del alta) como a los 3 y 6 meses de edad corregida.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.3.5.3. Recomendación

13. Se recomienda iniciar la succión (succión no nutritiva) en el recién nacido prematuro, desde el inicio de la estimulación del apego (contacto madre-hijo, cargarlo en posición canguro) antes de la semana 34, para estimular la maduración de la succión y la producción de leche por parte de la madre.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.3.6. Pregunta 14

1.4.3.6.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros que no recibe alimentación materna directa (succión directa del pezón) o alimentación materna parcial (parte directamente del seno y el resto por otros medios) la administración de leche con biberón disminuye el éxito de la lactancia materna parcial o exclusiva al egreso y durante los primeros 6 meses de edad cronológica?

1.4.3.6.2. Respuesta basada en evidencia

La suplementación de la lactancia materna con leche en vaso parece asociarse con una proporción mayor de lactancia materna exclusiva o parcial al momento del egreso hospitalario. La información sobre otras variables proviene de evidencia gravemente afectada por sesgo de contaminación (más del 50% de los niños asignados experimentalmente a vaso recibieron biberón), que la hace no interpretable.

Calidad de la evidencia (recomendación 14A y 14C): Baja

Calidad de la evidencia (recomendación 14B): Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos.

1.4.3.6.3. Recomendación

14.A. Se recomienda NO utilizar el biberón con chupo como técnica para la alimentación del recién nacido prematuro antes de haber instaurado la lactancia materna.

Recomendación fuerte en contra de la intervención (uso de chupo).

14.B. Se recomienda que el recién nacido prematuro que recibe alimentación enteral por sonda o gavaje, reciba estimulación por succión no nutritiva directamente del seno de su madre y haga una transición directa a succión nutritiva.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

14.C. En caso de no ser posible la lactancia materna, se recomienda hacer uso de otras técnicas como el vaso o la jeringa.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.3.7. Preguntas 15 y 16

1.4.3.7.1. Pregunta 15

¿En recién nacidos prematuros, el uso de lactancia materna fortificada comparada con fórmula para prematuro permite igual ganancia de peso durante la etapa de crecimiento estable?

1.4.3.7.2. Respuesta basada en evidencia

La revisión sistemática de la literatura no identificó evidencia directa que contestara la pregunta. Evidencia indirecta (leche humana de donante a término no fortificada) sugiere que la leche humana podría ser insuficiente para sostener un crecimiento adecuado en los menores de 1500 g. Los

contenidos de nutrientes y la densidad calórica de la leche humana, incluso prematura son mas bajos que los de las fórmulas lácteas para prematuros. Estas últimas se acercan más a los requerimientos nutricionales de los prematuros en fase de crecimiento estable que la leche humana (a término o prematura) no fortificada.

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

1.4.3.7.3. Pregunta 16

¿En recién nacidos prematuros, el uso de lactancia materna exclusiva comparada con lactancia materna fortificada es igualmente efectivo (brinda los nutrientes necesarios para un crecimiento estable, produce tasas de crecimiento similares) y seguro (riesgo de contaminación, ECN)?

1.4.3.7.4. Respuesta basada en evidencia

Un metaanálisis publicado en 2003 (Kuschel CA, 2003) y complementado por una actualización de la revisión hasta 2011 mostró que la fortificación de la leche humana (de donante) se asocia con tasas de ganancia de peso y talla mayores, sin incremento aparente del riesgo de ECN. Con respecto al uso de leche materna de la propia madre, recientemente extraída, se evaluó un estudio observacional analítico realizado en Bogotá (Ruiz & Charpak, 2004 y evaluación de regla de predicción Fundación Canguro, datos no publicados disponibles en www.kangaroo.javeriana.edu.co) que muestra que prematuros sanos con peso al nacer >1500 g pueden crecer adecuadamente con leche materna exclusiva (hasta un 54% de los niños).

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.3.7.5. Recomendación pregunta 15

15. Si se va a alimentar al recién nacido prematuro con leche de su propia madre, se recomienda que la leche materna de los recién nacidos con peso menor de 1500 g sea extraída y fortificada antes de su administración, para alcanzar una densidad calórica similar a la de la formulación láctea para prematuros.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

1.4.3.7.6. Recomendación pregunta 16

16.A. En prematuros con peso menor de 1500 g al nacer que van a recibir leche materna de su propia madre, se recomienda fortificar la leche o suplementarla con fórmula para prematuros.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

16.B. En prematuros con peso mayor de 1500 g. se recomienda la administración exclusiva de leche materna de su propia madre y se debe monitorizar la ganancia de peso. Si el niño gana 15 g./kg./día por tres días consecutivos, se debe continuar con lactancia exclusiva. Si no alcanza dicha meta, se recomienda fortificar la leche materna o suplementarla con fórmula para prematuros (alrededor del 30% de la ración diaria estimada) hasta llegar al término (40 semanas de edad gestacional).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.3.8. Pregunta 17

1.4.3.8.1. Pregunta

En recién nacidos prematuros hospitalizados, ¿Cuál estándar de referencia debe utilizarse para evaluar el crecimiento y el desarrollo somático?

1.4.3.8.2. Respuesta basada en evidencia

Fenton publicó en 2003 un resumen meta-analítico de valores de referencia de crecimiento intrauterino y peso al nacer desde las 22 semanas de edad gestacional hasta el parto a término. Actualizó las curvas de Babson y Lubchenco con información de crecimiento intrauterino rigurosamente evaluado, de diferentes fuentes (Canadá –Kramer-, Suecia –Niklasson-, Australia –Beeby- y CDC de los EUA). Los datos del CDC incluyen cerca de 100000 de niños evaluados y esta cohorte es multiétnica y multirracial. Los otros estudios ofrecen cerca de 1'000.000 de sujetos adicionales para estimación de peso, y más de 4000 son prematuros nacidos de 30 semanas o menos. La tabla de referencia actualizada meta-analíticamente tiene buena bondad de ajuste cuando se compara con estadísticas vitales de tamaño al nacer de los registros del National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NICHD).

Calidad de la evidencia: Alta

1.4.3.8.3. Recomendación

17. Para la evaluación del crecimiento somático del recién nacido prematuro se recomienda utilizar las curvas modificadas de Fenton, que incluyen la valoración del peso, la talla y el perímetro cefálico y tienen valores de referencia discriminados por sexo y desde la semana 22 de gestación. Una vez el recién nacido alcance las 40 semanas de edad gestacional se recomienda el uso de las curvas de la Organización Mundial de la Salud de acuerdo con la edad corregida y no la cronológica.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.4. Tópico 4. Atención del recién nacido prematuro durante la transición mediata y tardía

1.4.4.1. Pregunta 18

1.4.4.1.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros con riesgo de presentar apnea primaria de la prematuridad, la administración profiláctica de xantinas (teofilina o cafeína) es efectiva (previene la aparición de apneas primaria) y segura (tolerabilidad, efectos adversos, toxicidad)?

1.4.4.1.2. Respuesta basada en evidencia.

La evidencia muestra que la administración profiláctica de cafeína no previene la aparición de apnea de la prematuridad. La teofilina es igualmente ineficaz, y además es menos bien tolerada que la cafeína. La cafeína demostró ser eficaz en el tratamiento de la apnea primaria de la prematuridad. Cuando se administró profiláctica o terapéuticamente (comparada contra placebo), se observó que en el subgrupo de los prematuros intubados que recibieron cafeína antes de retirarles soporte ventilatorio, la necesidad de reintubación y el desarrollo de DPB subsecuentes fueron menos frecuentes lo que sugiere que sea útil su administración para facilitar la extubación exitosa de prematuros, pero no para la prevención de apnea primaria.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.4.1.3. Recomendación

18. Se recomienda NO usar xantinas (cafeína o teofilina) para la profilaxis de la apnea primaria de la prematuridad en recién nacidos prematuros que no estén intubados.

Recomendación Fuerte en contra de la intervención.

NOTA: No se debe confundir esta recomendación con otros usos de las xantinas (terapéutico en el tratamiento de la apnea primaria del prematuro, extubación).

1.4.4.2. Pregunta 19

1.4.4.2.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros en periodo de crecimiento estable y quienes aún no regulan temperatura, el uso de la posición canguro (contacto piel a piel episódico o continuo, sobre el torso de la madre, en posición vertical y con la espalda cubierta) es igualmente efectivo y seguro para proveer

un ambiente térmico neutro (normotermia, ganancia adecuada de peso) que el uso permanente de incubadora? En caso de ser igualmente efectivo, ¿ofrece ventajas adicionales?

1.4.4.2.2. Respuesta basada en evidencia.

Hay una Guía de práctica Clínica (Ruiz 2007) y un Metanálisis Cochrane (Conde-Agudelo 2011) que coinciden en los aspectos básicos. La evidencia muestra que la iniciación de la posición canguro durante la fase de crecimiento estable se asocia con una disminución de la mortalidad neonatal y durante el primer año de vida, previene episodios de hipotermia (en especial en países de ingresos medios y bajos), se asocia con mejores tasas de lactancia materna exclusiva o parcial, establecimiento de vínculo de mejor calidad y la ganancia de peso es de velocidad y magnitud comparable a la de los prematuros mantenidos en incubadoras.

Calidad de la evidencia: Alta

1.4.4.2.3. Recomendación

19. En niños prematuros en fase de crecimiento estable y que aún no regulan temperatura, se recomienda realizar una adaptación a la posición canguro hasta conseguir que madre e hijo la mantengan de forma permanente (24 horas al día). Si se demuestra que el niño mantiene adecuadamente la temperatura y gana peso apropiadamente mientras está en posición canguro, se recomienda mantenerlo el máximo tiempo posible en posición canguro durante la hospitalización. De hecho, la adaptación exitosa a la posición canguro puede utilizarse como criterio para el egreso del hospital (ver recomendación sobre egreso, más adelante).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.4.3. Pregunta 20

1.4.4.3.1. Pregunta

Para el recién nacido prematuro hospitalizado y su familia ¿es mas efectivo estar en una unidad neonatal abierta (padres pueden entrar a cualquier hora y permanecer el tiempo que deseen y puedan con su hijo), comparado con una unidad cerrada (horarios de visitas, estancia de padres por períodos limitados) en relación con un mejor crecimiento somático, una frecuencia más elevada de lactancia materna exclusiva, una menor estancia hospitalaria y mejores competencias maternas e igualmente seguro (mortalidad, infección nosocomial)?

1.4.4.3.2. Respuesta basada en evidencia

Hay evidencia observacional analítica, experimental y resultados de investigación cualitativa que sugieren que la política de unidad abierta favorece el vínculo, es valorada por las familias, empodera a los padres, permite el uso del método madre canguro y se traduce en mejor crecimiento, maduración, egreso neonatal oportuno y mejores competencias de los padres para el manejo post-egreso de su hijo prematuro. Hay evidencia observacional (vigilancia epidemiológica) que demuestra que las políticas de unidad abierta no incrementan riesgos de infección u otros desenlaces desfavorables.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.4.3.3. Recomendación

20. Se recomienda No hacer restricción de las visitas de los familiares a la unidad de recién nacidos a horarios específicos, con el fin de favorecer la lactancia materna exclusiva, el vínculo precoz y mutuo (vínculo y apego seguro) entre el recién nacido y sus padres y el contacto piel a piel lo más prolongado posible.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.4.4. Pregunta 21

1.4.4.4.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros la restricción hídrica durante la primera semana comparada con no restricción, se asocia con una menor proporción de complicaciones en el periodo neonatal (Ductus, Displasia broncopulmonar (DBP), Hemorragia Intraventricular (HIV))?

1.4.4.4.2. Respuesta basada en evidencia

Hay una revisión sistemática que muestra que la restricción hídrica y el incremento gradual del aporte hídrico del prematuro, permitiendo que se produzca la pérdida fisiológica de peso puede disminuir el riesgo de ductus arterioso persistente sin incrementar el riesgo de deshidratación.

1.4.4.4.3. Recomendación

21.A. En el recién nacido prematuro, especialmente de muy bajo peso al nacer, se recomienda hacer una restricción hídrica juiciosa durante el período transicional mediato y tardío (sobre todo la primera semana de vida), con el fin de permitir la perdida fisiológica de peso y disminuir el riesgo de Ducto Arterioso Persistente y Enterocolitis Necrosante. Se recomienda guiarse por los siguientes principios

para administrar líquidos y electrolitos en el RN prematuro durante la fase de transición mediata (primera semana de vida):

- El RN debe ajustar su volumen de líquido extracelular. Debe perder fisiológicamente peso hasta ajustarlo. No hay que reponer todas las pérdidas sensibles o insensibles.
- Los aparatos cardiovascular y renal toleran mal la sobrecarga hidroelectrolítica (volumen y carga osmolar).
- A pesar de la restricción, se debe aportar suficientes líquidos para mantener una volemia adecuada.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

21.B. Se recomienda el uso de un protocolo explícito en cada unidad neonatal. El protocolo que se anexa puede usarse como insumo para preparar el protocolo de cada Unidad Neonatal.
Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.4.5. Pregunta 22

1.4.4.5.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros cuales son los requerimientos de Calcio, Fósforo y Vitamina D que se asocian con una menor incidencia de osteopenia de la prematuridad?

1.4.4.5.2. Respuesta basada en evidencia

No existe evidencia directa que evalúe el impacto de la suplementación exclusiva de calcio y fosforo a la leche materna, sobre la osteopenia de la prematuridad (crecimiento, densidad mineral ósea y riesgo de fracturas). La única evidencia disponible es indirecta, proveniente de estudios donde la suplementación de calcio y fosforo hacía parte de fortificadores que incluían carbohidratos, grasas y proteínas. Esta evidencia indirecta reporta un impacto positivo en la tasa de aumento de peso y talla, así como un impacto positivo en la medición del contenido mineral óseo en el corto plazo, en recién nacidos con peso menor de 1850g. No existe evidencia disponible para ninguno de los desenlaces en neonatos mayores de 1850g, así como no hay estudios que demuestren disminución de riesgo de fracturas.

Adicionalmente, la evidencia observacional sugiere que, sin importar si se administró Ca^{+2} y fósforo a niveles suficientes para semejar la tasa de acreción intrauterina o si sólo se dan aportes para evitar

niveles de contenido mineral óseo riesgosos (leche humana fortificada), la calidad del hueso en el mediano y largo plazo (medida ecográficamente y/o por DEXA) es igualmente adecuada.

Aún no se ha dilucidado si la presencia de osteopenia leve-moderada y transitoria (que más que una enfermedad por carencia sería una reacción adaptativa al parto prematuro) tiene incidencia sobre la talla final alcanzada por los niños prematuros.

Calidad de la evidencia: Muy baja (opinión de expertos, informada por evidencia indirecta).

1.4.4.5.3. Recomendación

22.A. En los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (menos de 1500 g), se recomienda un aporte de 100-160 mg/Kg/día de calcio altamente absorbible y 60-90 mg/Kg/día de fósforo preferiblemente fortificando la leche de su propia madre.

Recomendación débil en favor de la intervención.

22.B. Se recomienda NO hacer suplementación rutinaria de calcio y fósforo en recién nacidos prematuros con peso mayor de 1500 g al nacer.

Recomendación débil en favor de la intervención.

22.C. Se recomienda la suplementación de 400-1000 UI/día de vitamina D en recién nacidos prematuros hasta cumplan su término.

Recomendación débil en favor de la intervención.

Nota: El prematuro hospitalizado o en posición canguro no está expuesto a la luz solar directa y por tiempo suficiente, lo que incrementa el riesgo de hipovitaminosis D, osteopenia y raquitismo.

1.4.5. Tópico 5. Prevención y manejo del dolor asociado a procedimientos y tratamientos

1.4.5.1. Preguntas 23 y 24

1.4.5.1.1. Pregunta

¿Cuáles estrategias no farmacológicas de prevención o control del dolor y en que tipo de procedimientos dolorosos han demostrado ser efectivas y seguras en prematuros hospitalizados que

son sometidos a procedimientos o tratamientos potencialmente dolorosos (excluyendo intervenciones quirúrgicas)?

1.4.5.1.2. Respuesta basada en evidencia

Evidencia proveniente de 2 guías de práctica clínica de buena calidad, que realizaron revisiones sistemáticas de estudios comparativos experimentales aleatorios y no aleatorios, y opiniones de expertos muestra claramente que el control del dolor en procedimientos dolorosos o molestos en el recién nacido (prematuro y a término) está justificado no solamente por razones humanitarias sino fisiológicas, ya que el dolor produce alteraciones fisiológicas e inmunológicas severas además e alteraciones neurológicas y conductuales persistentes. La evidencia muestra que el manejo del dolor debe ser proporcional a la intensidad y duración del mismo y el armamentario farmacológico incluye analgésicos no narcóticos y narcóticos, anestésicos locales de uso tópico o infiltración de tejidos y anestésicos generales.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.5.1.3. Recomendación

23.A. Se recomienda el uso de anestésicos tópicos locales para para reducir el dolor asociado con procedimientos dolorosos como punción venosa, punción lumbar e inserción de catéteres endovenosos en recién nacidos prematuros; siempre y cuando el tiempo y el estado clínico lo permitan.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

23.B. Se recomienda el uso de anestésicos locales en gotas para disminuir el dolor durante el examen oftalmológico para retinopatía de la prematuridad.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

23.C. Se recomienda NO usar anestésicos tópicos o analgésicos sistémicos para el dolor asociado a la punción con lanceta. El control del dolor es inadecuado y no es superior al obtenido con medidas no farmacológicas.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

23.D. Cuando se espera dolor o disconfort intenso, como en el caso de dolor postoperatorio, se deben utilizar medicamentos sistémicos no opiáceos (acetaminofen, ketamina) u opiáceos (morfina o fentanil), balanceando riesgos y beneficios en cada caso.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

23.E. Para el dolor o disconfort asociado con la ventilación mecánica, se debe utilizar sedación y analgesia, preferiblemente con opiáceos.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

23.F. En el caso de intubación orotraqueal, siempre que la condición del paciente y la urgencia del procedimiento lo permitan, y si se va a poder ofrecer soporte ventilatorio hasta que se recupere la respiración espontánea, se sugiere administrar sedación y analgesia con opiáceos.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

1.4.5.1.4. Pregunta 24

¿Cuáles estrategias no farmacológicas de prevención o control del dolor y en que tipo de procedimientos dolorosos han demostrado ser efectivas y seguras en prematuros hospitalizados que son sometidos a procedimientos o tratamientos potencialmente dolorosos (excluyendo intervenciones quirúrgicas)?

1.4.5.1.5. Respuesta basada en evidencia

Evidencia proveniente de 3 guías de práctica clínica de buena calidad (una local y dos extranjeras), que realizaron revisiones sistemáticas de estudios comparativos experimentales aleatorios y no aleatorios, y opiniones de expertos muestra claramente que el control del dolor en procedimientos dolorosos o molestos en el recién nacido (prematuro y a término) está justificado no solamente por razones humanitarias sino fisiológicas, ya que el dolor produce alteraciones fisiológicas e inmunológicas severas además e alteraciones neurológicas y conductuales persistentes. Las medidas no farmacológicas tienen efecto al parecer subiendo el umbral de percepción del dolor y acortando la respuesta conductual y fisiológica posterior al estímulo doloroso. En general tienen efectividad moderada y se justifica su uso en procedimientos agudos y leve o moderadamente dolorosos particularmente el asociado a la punción con lanceta. La efectividad aparente varía entre diferentes procedimientos no farmacológicos.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.5.1.6. Recomendación

24. Se recomienda hacer uso de medidas no farmacológicas como la posición canguro, la contención, el amamantamiento, la succión no nutritiva ó la administración de sacarosa por succión como manejo del dolor de recién nacidos prematuros a quienes se les realizan procedimientos rutinarios, que causan

dolor o disconfort leve a moderado y de corta duración (venopunción, punción con lanceta para muestras de sangre capilar, ecografía etc.)

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.6. Tópico 6. Manejo del prematuro durante el período de crecimiento estable

1.4.6.1. Pregunta 25

1.4.6.1.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad y seguridad (regulación adecuada de temperatura, crecimiento, maduración somática, psicomotriz, vínculo y apego, lactancia materna, duración de hospitalización, riesgos nosocomiales como infección) de la utilización del método madre canguro, iniciado tan pronto como el prematuro se estabiliza fisiológicamente y tolera manipulación, por comparación con manejo tradicional en incubadoras?

1.4.6.1.2. Respuesta basada en evidencia

La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas de experimentos controlados aleatorios y de las revisiones que sustentan guías de práctica clínica sobre el método madre canguro permite afirmar que la utilización del método madre canguro (posición canguro iniciada tan tempranamente como sea posible y tolerado, hasta llegar a posición continua, nutrición basada en lactancia materna, empoderamiento de la madre y la familia en el cuidado hospitalario y ambulatorio del prematuro y egreso oportuno en posición canguro) se asocia con disminución de la mortalidad, buena regulación térmica, crecimiento apropiado, estabilización fisiológica y organización neuroconductual temprana, establecimiento y mantenimiento apropiado de la lactancia materna, reanudación temprana y adecuada del vínculo de la madre hacia el niño con mejores probabilidades de desarrollo de apego seguro y egreso del hospital más temprano.

Calidad de la evidencia: Alta

1.4.6.1.3. Recomendación

25. Se recomienda la implementación del método madre canguro (posición, nutrición, empoderamiento familiar y egreso oportuno en posición canguro) para todos los recién nacidos prematuros hospitalizados, iniciando la adaptación a la posición canguro lo más tempranamente posible (dentro de los primeros 10 días de vida) prolongando la duración de los períodos de cargado hasta hacerlo de

forma continua. Se recomienda mantener la posición canguro hasta que el niño regule temperatura y eventualmente hasta que llegue al término.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.6.2. Pregunta 26

1.4.6.2.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la utilización de medidas de control de niveles de luz y ruido, y la implementación de cuidados afinados según el desarrollo ("developmental care"), particularmente el programa NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) en el manejo hospitalario de los recién nacidos prematuros?

1.4.6.2.2. Respuesta basada en evidencia

Las revisiones sistemáticas sobre la efectividad del programa de cuidado centrado en el desarrollo y maduración del recién nacido prematuro (NIDCAP), no muestran mejoría clara en desenlaces críticos (mortalidad, morbilidad, crecimiento y desarrollo en el mediano y largo plazo, complicaciones neurológicas como hemorragia intraventricular). Las revisiones sistemáticas y los estudios comparativos individuales de NIDCAP contra no intervención sólo detectan mejoría en algunos de los desenlaces a partir de la incorporación de la posición canguro como uno de los componentes de la intervención NIDCAP, lo que sugiere que los efectos beneficiosos significativos pueden ser obtenidos utilizando solamente el Método Madre Canguro.

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.6.2.3. Recomendación

26.A. Se recomienda NO hacer un programa formal de cuidado centrado en el desarrollo y maduración del recién nacido prematuro (NIDCAP), ya que es una estrategia costosa y sin efectividad demostrada.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

26.B. Se recomienda adoptar tres de los componentes del NIDCAP en el cuidado del recién nacido: la posición de contención en la incubadora, el control de los niveles de luz y ruido en la unidad de recién nacidos y la utilización del Método Madre Canguro (MMC), que ya fue recomendado independientemente en la presente guía (ver pregunta 25).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.7. Tópico 7, Detección, prevención y manejo de algunos problemas frecuentes y específicos del prematuro: ducto arterioso persistente (DAP) en el prematuro hospitalizado (excluye asociación con otras anomalías), Retinopatía de la prematuridad (ROP) y anemia fisiológica del prematuro

1.4.7.1. Preguntas 27 a 29 (DAP)

1.4.7.1.1. Pregunta 27

¿Cuál es la utilidad de la realización de ecocardiograma tempranamente (en las primeras 24 horas de vida) en recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP?

1.4.7.1.2. Punto de buena práctica.

27. No se debe hacer tamización de Ducto Arterioso Persistente (DAP) con ecocardiograma en prematuros asintomáticos (aún con factores de riesgo) en las primeras 24 horas de vida, ya que el ducto se cierre espontáneamente entre los 3 y 7 días de vida. La definición de DAP es precisamente que el ducto sea persistentemente permeable después del tiempo en que se produce fisiológicamente su cierre.

1.4.7.1.3. Pregunta 28

¿En recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP, intentar el cierre profiláctico farmacológico es mas efectivo (proporción de cierre efectivo del DAP y prevención de sus complicaciones y secuelas) y seguro (complicaciones asociadas a administración de AINE) que el cierre terapéutico?

1.4.7.1.4. Respuesta basada en evidencia

Cierre profiláctico es la administración de un AINE, dentro de las primeras 24 horas de vida, a todos los neonatos asintomáticos con factores de riesgo para DAP, sin realización previa de ninguna prueba de tamización. Los AINE utilizados son indometacina e ibuprofeno. Cierre terapéutico farmacológico es el tratamiento con un AINE de un recién nacido con DAP con evidencia ecocardiográfica o clínica de repercusión hemodinámica (ej. Falla cardiaca). Cierre farmacológico "dirigido" es la administración de un AINE para intentar cerrar un ducto arterioso ecográficamente permeable pero sin evidencia clínica o ecográfica de repercusión hemodinámica.

La evidencia evaluada muestra que el uso profiláctico de AINE (ibuprofeno o indometacina) en pacientes con factores de riesgo para DAP disminuye la frecuencia permeabilidad del Ducto a los 3 días de vida así como la necesidad de manejo de rescate con inhibidores de ciclooxigenasa o manejo quirúrgico; sin embargo no tiene impacto en ninguno de los desenlaces clínicos calificados como críticos: mortalidad, HIV, hemorragia pulmonar, ECN, DBP y ROP. Por el contrario, la administración de AINE se asocia con riesgo incrementado de falla renal y en el caso específico de ibuprofeno IV, con aumento del riesgo de perforación intestinal.

El cierre farmacológico "dirigido" con Ibuprofeno o Indometacina se asocia con disminución de la progresión del ducto a DAP con repercusión hemodinámica. Sin embargo, el cierre dirigido no cambia el riesgo de ninguno de ninguno de los desenlaces clínicos considerados como críticos o importantes y se asocia con riesgo de falla renal.

Calidad de la evidencia (recomendación 28A): Moderada

Calidad de la evidencia (recomendación 28B): Muy baja

1.4.7.1.5. Recomendación

28.A. Se recomienda NO usar profilácticamente anti-inflamatorios no esteroideos AINE (ibuprofeno o indometacina) para DAP en recién nacidos prematuros asintomáticos, ya que comparado con el cierre farmacológico terapéutico no cambia desenlaces críticos y si presenta riesgos de complicaciones. Esta recomendación incluye el llamado cierre "dirigido".

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

28.B. Se sugiere NO intentar el cierre farmacológico o quirúrgico del ducto arterioso permeable sin repercusiones hemodinámicas (cierre "dirigido") en recién nacidos prematuros.

Recomendación débil en contra de la intervención.

1.4.7.1.6. Pregunta 29

¿Cuál de las siguientes alternativas para cierre farmacológico de DAP con evidencia clínica o ecográfica de repercusión hemodinámica, es más efectiva (cierre exitoso, disminución de desenlaces críticos asociados con el DAP como mortalidad, HIV, hemorragia pulmonar, DBP, ROP y ECN) y segura (falla renal, hemorragia de vías digestivas): Indometacina IV, Ibuprofeno IV o Ibuprofeno oral?

1.4.7.1.7. Respuesta basada en evidencia

La evidencia proveniente de 3 revisiones sistemáticas de la literatura muestra que la efectividad y seguridad de la administración IV de indometacina o de ibuprofeno son similares para el manejo del DAP con repercusión hemodinámica. Si bien el ibuprofeno IV se asocia con un riesgo de DBP ligeramente mayor que la indometacina IV, el riesgo de elevación significativa de la creatinina es más elevado con indometacina IV.

Sólo la revisión sistemática más reciente (Neumann 2012) reporta comparaciones ente ibuprofeno oral y la administración IV tanto de ibuprofeno como de indometacina. El ibuprofeno oral tiene una tasa de éxito de cierre de DAP más elevada que el ibuprofeno IV, pero no hay diferencia estadísticamente significativa con respecto a indometacina IV. El ibuprofeno oral se asocia con riesgo menor de elevación de creatinina que la administración IV de indometacina o ibuprofeno. No se evidenció diferencias en ningún otro de los desenlaces de efectividad o seguridad considerados como críticos. Los estudios que comparan ibuprofeno oral contra cualquiera de los INE aplicado por vía IV tienen muy pocos pacientes con pesos menores de 1200 g.

Calidad de la evidencia (recomendación 29A): Alta

Calidad de la evidencia (recomendación 29B): Moderada

1.4.7.1.8. Recomendación

29.A. Se recomienda el uso de AINE (indometacina o ibuprofeno) para el cierre farmacológico del DAP con repercusión hemodinámica, en recién nacidos prematuros. La indometacina y el ibuprofeno administrados por vía IV son equivalentes en efectividad y seguridad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

29.B. En los prematuros con peso mayor de 1200 g al nacer y DAP con repercusión hemodinámica, se sugiere preferir la administración de ibuprofeno oral, por su efectividad igual o superior a los AINE IV y su amplia disponibilidad y bajo costo de adquisición y administración. No hay suficiente evidencia como para hacer una recomendación sobre su uso en menores de 1200 g de peso al nacer.

Recomendación débil a favor de la intervención.

1.4.7.2. Preguntas 30 y 31 (ROP)

1.4.7.2.1. Pregunta 30

¿Cuál es el riesgo de aparición de Retinopatía de la Prematuridad (ROP por sus siglas en inglés) de acuerdo con la edad gestacional al nacer y la presencia de factores de riesgo adicionales?

1.4.7.2.2. Respuesta basada en evidencia

La incidencia de ROP de cualquier grado, y sobre todo la de ROP lo suficientemente severa como para poner en riesgo la visión del prematuro ha venido declinando en los países desarrollados. En países como los Estados Unidos, Canadá, Gran Bretaña y Alemania hoy día es excepcional que un prematuro sin factores adicionales de riesgo (oxígeno terapia con FIO2 elevada, ventilación mecánica, anemia, transfusión, enfermedad general grave, administración de EPO) presente ROP que amenace la visión si ha nacido después de la semana 31 de gestación.

La situación es diferente en países de ingresos medios, donde a la semana 32 sigue habiendo riesgo importante de ROP que amenace la visión.

En Bogotá (Programa Madre Canguro Integral (PMCI) de la Fundación Canguro) existe riesgo significativo de ROP en prematuros nacidos después de la semana 32. La incidencia de ROP de cualquier grado está entre el 1.7% (sobre la semana 37) y el 3.2% (semanas 33 y 34) y la incidencia de ROP que amenace la visión y requiera de intervención urgente (foto o criocoagulación) es de alrededor de 0.5% a partir de la semana 33 de edad gestacional.

En resumen para Bogotá (datos usados como estimadores para Colombia) on factores de riesgo para ROP significativa que amenace la visión: edad gestacional menor de 32 semanas al nacer, exposición neonatal a oxígeno suplementario, soporte ventilatorio, administración de EPO, anemia, transfusiones y casi cualquier comorbilidad significativa (que provoca exposición a altas tensiones de oxígeno).

Programa Madre Canguro Integral
Incidencia de ROP según Edad Gestacional al nacer. Bogotá, 2001-2011

Edad gestacional al Nacer	ROP cualquier Grado	ROP leve	ROP que amenaza visión	ROP secuelas graves - ceguera	Total niños tamizados o diagnosticados
<31 semanas	357 (34.1%)	292 (27.9%)	65 (6.2%)	3/65	1048
31 - 32 sem.	124 (22.2%)	105 (10.4%)	19 (1.9%)	2/19	1014
33 – 34 sem.	61 (3.2%)	54 (2.9%)	7 (0.4%)	1/7	1886
35 – 36 sem.	31 (1.9%)	21 (1.3%)	10 (0.6%)	3/10	1638
37 sem	7 (1.7%)	4 (1%)	3 (0.7%)	0/3	419
Total	580 (9.7%)	476 (7.9%)	104 (1.8%)	9/104 (8.7%)	6005

Calidad de la evidencia: Alta

1.4.7.2.3. Pregunta 31

¿Cuales pacientes y a qué edad (gestacional, cronológica) deben someterse a un tamizaje sistemático para detección de retinopatía de la prematuridad?

1.4.7.2.4. Recomendación

31.A. Se recomienda tamizar para ROP a todos los RN prematuros con factores de riesgo significativos para presentar ROP que amenace la visión.

31.A1. Tamizar a todos los prematuros con edad gestacional inferior a 33 semanas al nacer.
Recomendación fuerte a favor de la intervención.

31.A.2. En los prematuros con edades gestacionales al nacer entre 33 y 36 semanas, se debe tamizar a todo niño que tenga algún factor de riesgo diferente de la edad gestacional. Dado que algunos de los factores de riesgo pueden no haber sido adecuadamente documentados en la historia clínica, en caso de duda se debe solicitar tamización para ROP.
Recomendación fuerte a favor de la intervención.

31.B. La tamización consiste en una retinoscopia por oftalmoscopia indirecta realizada por oftalmólogo con entrenamiento y experiencia demostrados. Se debe tamizar al menos a las 4 semanas de vida extrauterina y luego de llegar a la semana 32 de edad gestacional.

Nota: El esquema de seguimiento después del examen inicial y las conductas subsecuentes exceden el alcance de la presente guía, pero el seguimiento debe continuarse hasta que se complete la vascularización normal de la retina o hasta que los cambios de ROP hayan regresado o se haya realizado el manejo urgente y oportuno de ROP que amenace la visión.
Recomendación fuerte a favor de la intervención.

31.C. Se recomienda el uso de anestésicos locales en gotas para disminuir el dolor durante el examen oftalmológico para retinopatía de la prematuridad.
Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.7.3. Preguntas 32, 33 y 34 (Anemia fisiológica de la prematuridad)

1.4.7.3.1. Pregunta 32

¿Cuáles medidas han sido propuestas y son efectivas para la prevención de la anemia temprana de la prematuridad (entre las semanas 2 y 8 de vida extrauterina) y la disminución del número de transfusiones?

1.4.7.3.2. Respuesta basada en evidencia.

Las maniobras propuestas son: restringir pérdidas iatrógenas, favorecer la transfusión placentaria, estimular la hematopoyesis (EPO, que se discute en las recomendaciones 33 y 34 y administrar sustratos necesarios para síntesis de hemoglobina) y hacer más estrictos los criterios para indicar transfusiones.

Calidad de la evidencia (recomendación 32B): Baja

Calidad de la evidencia (recomendación 32C): Moderada

1.4.7.3.3. Punto de buena práctica

32.A. Se deben adoptar 2 estrategias generales autoevidentes (que no necesitan demostración empírica) para prevenir la aparición de anemia temprana o disminuir la necesidad de transfusiones en los recién nacidos prematuros:

32.A.1. Disminuir las pérdidas de sangre iatrogénicas minimizando el número y volumen de las flebotomías (agrupar muestras, monitorización no invasiva, micrométodos de laboratorio).

32.A.2. Aportar los nutrientes necesarios para mantener la hematopoyesis y disminuir la hemólisis y en particular administrar hierro, preferiblemente en la forma de sulfato ferroso.

1.4.7.3.4. Respuesta basada en evidencia para pinzamiento de cordón

La evidencia sugiere que un retraso moderado en el pinzamiento de cordón en recién nacidos prematuros mejora la volemia y disminuye la necesidad de transfusiones por anemia de la prematuridad. No es claro el efecto sobre mortalidad o hemorragia intraventricular. El retraso en el pinzamiento del cordón en prematuros se asocia con elevación de los niveles promedio de bilirrubina.

Calidad de la evidencia: Baja

1.4.7.3.5. Recomendación

32.B.1. Se recomienda diferir el pinzamiento del cordón umbilical entre 30 y 60 segundos en recién nacidos prematuros para favorecer la transfusión placentaria y ayudar con la prevención de la anemia de la prematuridad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

32.B.2. Solo se tolera un pinzamiento inmediato si la vida o la integridad del recién nacido está en riesgo y requiere de intervenciones médicas inmediatas (que no pueden ser postergadas más de 30 segundos).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Nota: Se adoptó la misma recomendación de la pregunta número 6 sobre atención en sala de partos.

1.4.7.3.6. Respuesta basada en evidencia (criterios transfusionales)

Hay una revisión sistemática que incluye dos estudios que comparan criterios estrictos y liberales de trasfusión, que no mostró diferencias en mortalidad, ROP, displasia broncopulmonar o en lesión cerebral de cualquier severidad medida por ecografía cerebral. Hubo discreta disminución en la proporción de transfundidos y en el número de transfusiones pero no en la exposición a múltiples donantes. Uno de los dos estudios (Iowa) encontró más episodios de apnea en el grupo de criterios estrictos y un exceso de lesiones cerebrales significativas que se puede interpretar como que los criterios liberales de transfusión de ese estudio, que mantienen a los niños con niveles de Hb más elevados, protegen contra lesión cerebral y apnea. Esta evidencia no permite recomendar el uso de criterios restrictivos, pues se podría estar poniendo en riesgo la integridad del cerebro de estos niños.

1.4.7.3.7. Recomendación

32.C. Se recomienda NO utilizar criterios estrictos (bajos niveles de Hb) para decidir transfusión, ya que no disminuyen la exposición a múltiples donantes cuando hay un programa de donante único, y podrían incrementar el riesgo de lesión cerebral significativa. Adicionalmente no hay evaluaciones a gran altitud con presiones barométricas y por tanto presiones parciales de O2 bajas, como Bogotá.

Recomendación débil en contra de la intervención.

Nota: Cada institución de acuerdo con sus circunstancias (altura sobre el nivel del mar, programas de transfusión locales, niveles de tecnología) debe generar sus propias políticas de transfusión a recién nacidos prematuros.

1.4.7.3.8. Pregunta 33

En prematuros con riesgo de anemia temprana de la prematuridad en quienes no esté indicada la expansión aguda de la volemia o el manejo de anemia aguda severa, o exanguíneo-transfusión (candidatos a transfusiones con volúmenes bajos -10-20 ml/Kg), ¿la administración temprana de eritropoyetina EPO (antes de los 8 días de edad) previene o disminuye el número de transfusiones, el

volumen total transfundido, la exposición a múltiples donantes sin incrementar el riesgo de mortalidad y complicaciones asociadas a anemia temprana de la prematuridad o al tratamiento?

1.4.7.3.9.Respuesta basada en evidencia

Los hallazgos principales de una revisión sistemática Cochrane mostraron que el efecto preventivo o atenuador de la EPO temprana es modesto (en riesgo de transfusión, cantidad de sangre transfundida y número de donantes), no impacta sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad seria (ej. DBP) y se asociaba con un riesgo incrementado de presentar retinopatía de la prematuridad (ROP) clínicamente importante (grado 3 o más).

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.7.3.10. Recomendación

33. En prematuros con riesgo de presentar anemia temprana fisiológica de la prematuridad se recomienda NO administrar EPO temprana (dentro de los primeros 8 días de edad) para prevenir o disminuir las transfusiones y la exposición a múltiples donantes. El efecto beneficioso es modesto e incrementa el riesgo de retinopatía de la prematuridad.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

1.4.7.3.11. Pregunta 34

En prematuros con riesgo de anemia temprana de la prematuridad en quienes no esté indicada la expansión aguda de la volemia o el manejo de anemia aguda severa, o exanguíneo-transfusión (candidatos a transfusiones con volúmenes bajos -10-20 ml/Kg), la administración tardía de eritropoyetina EPO (después de los 8 días de edad) previene o disminuye el número de transfusiones, el volumen total transfundido, la exposición a múltiples donantes sin incrementar el riesgo de mortalidad y complicaciones asociadas a anemia temprana de la prematuridad o al tratamiento?

1.4.7.3.12. Respuesta basada en evidencia

La evidencia proveniente de una revisión sistemática Cochrane de buena calidad muestra que si bien la administración de EPO de manera tardía disminuye el número y volumen transfundido evaluado después de la administración de la EPO; también es cierto que el recién nacido se ha expuesto ya a transfusiones y a múltiples donantes antes de recibir la EPO. Sólo un estudio evaluó ROP de cualquier severidad y ROP >=3 y no encontró diferencias entre EPO tardía y no administrar EPO.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.7.3.13. Recomendación

34. En prematuros con riesgo de presentar anemia temprana fisiológica de la prematuridad se sugiere NO administrar EPO tardía (después de los primeros 8 días de edad) para prevenir o disminuir las transfusiones y la exposición a múltiples donantes.

Nota: El efecto sobre el total de transfusiones es no significativo pues aunque previene transfusiones tardías, la mayoría de los niños a quienes se administra EPO tardía ya han recibido transfusiones previas. A diferencia de la administración temprana, no hay evidencia de que la administración tardía se asocie a riesgo incrementado de retinopatía de la prematuridad.

Recomendación débil en contra de la intervención

Observación: El uso terapéutico de la EPO en prematuros con anemia tardía (ferropénica y multicausal) y necesidad de corrección pronta de la anemia (pobre ganancia de peso, requerimientos de oxígeno suplementario, etc.) quienes estén en estado hipo regenerativo (bajo nivel de reticulocitos) podría estar indicado, a juicio del médico tratante. El alcance de la presente guía y de las presentes recomendaciones no incluye estos usos terapéuticos y no debe interpretarse como que se recomienda no usar EPO terapéutica.

1.4.8. Tópico 8. Alistamiento para el egreso

1.4.8.1. Pregunta 35

1.4.8.1.1. Pregunta

¿Cuáles son los criterios clínicos para considerar el egreso de un recién nacido prematuro que regula temperatura en posición canguro?

1.4.8.1.2. Respuesta basada en evidencia

Los criterios identificados (ver recomendación) se basan en los criterios de egreso de un experimento clínico aleatorizado, que demostró que el egreso del prematuro en posición canguro, siguiendo dichos criterios era adecuado y seguro.

Calidad de la evidencia: Alta

1.4.8.1.3. Recomendación

35.A. Se recomienda dar salida hospitalaria a un recién nacido prematuro que regule temperatura en posición canguro siempre y cuando se cumplan todos los siguientes criterios:

- La madre y el recién nacido toleran la posición canguro
- El recién nacido en posición canguro esté estable fisiológicamente:
    - Signos vitales normales
    - Ausencia de apneas
    - No episodios de hipotermia
- Adecuada alimentación por vía oral (preferiblemente lactancia materna)
- Demostrar que el recién nacido prematuro en posición canguro prolongada (6 horas o más) o continua, tiene una ganancia de peso adecuada: 15g/kg/día hasta las 37 semanas y a partir de la semana 38, de 8- 11g/kg/día.
- El proveedor de la posición canguro (madre, padre u otro familiar) demuestre competencia en el manejo del recién nacido para mantenerlo y sacarlo de la posición canguro.
- La familia acepta y declara que mantendrá la posición canguro continua.
- La familia reconoce los signos de alarma del recién nacido y tienen acceso rápido y expedito a un puesto de salud con unidad de recién nacidos.
- Se debe garantizar que el recién nacido prematuro será seguido en un programa de madre canguro ambulatorio

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

35.B. En caso de que el recién nacido ya haya salido de la posición canguro y logre regular su temperatura sin ella; se recomienda dar salida si se cumplen los siguientes criterios:

- El recién nacido prematuro no recibe medicamentos que requieran de administración o vigilancia intrahospitalaria.
- La familia comprende y acepta los factores de riesgo que comprende el recién nacido prematuro y sus comorbilidades en caso de estar presentes.
- La familia comprende los signos de alarma y está en capacidad de regresar a un punto de salud con unidad de recién nacidos si fuera necesario.
- Se debe garantizar que se continúe un seguimiento adecuado para recién nacidos de alto riesgo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.8.2. Pregunta 36

1.4.8.2.1. Pregunta

¿Cómo debe ser el seguimiento del desarrollo neurológico y psicomotor durante el período de crecimiento y la evaluación neurológica del recién nacido prematuro antes de su egreso?

1.4.8.2.2. Punto de Buena Práctica

36. El recién nacido prematuro debe tener un examen neurológico completo y exhaustivo antes del egreso. Se sugiere, utilizar un examen neurológico sistemático y organizado como los descritos en los textos de Volpe ó de Amiel Tison.

1.4.8.3. Pregunta 37

1.4.8.3.1. Pregunta

¿A cuales niños prematuros, cuando y con cual técnica se debe realizar tamización del sentido de la audición?

Nota: Para este punto se cita la recomendación de hipoacusia de la guía de anomalía congénita.

1.4.8.3.2. Respuesta basada en evidencia

Hay básicamente dos técnicas paraclínicas apropiadas para evaluar la audición en recién nacidos: las emisiones otoacústicas (EOA) y la respuesta auditiva del tronco encefálico (RATE), en la cual se registran los potenciales evocados por una estimulación auditiva (potenciales Evocados Auditivos Automatizados o PEAA). En la literatura se hace referencia a esta prueba con cualquiera de las dos denominaciones: RATE o PEAA. Los estudios de características operativas muestran tienen un umbral de detección que se limita a pérdidas moderadas de audición (30-40 dB). En la prueba EOA, se usa un sensor no invasivo colocado en el conducto auditivo externo. Para la RATE se usan 3 electrodos que se adhieren al cuero cabelludo y se utilizan audífonos o sensores en los oídos. Las EOA identifican pérdidas conductivas y cocleares desde el nivel del oído externo hasta el nivel de las células pilosas de la cóclea. La RATE identifica pérdidas auditivas conductivas, cocleares y neurales desde el oído externo hasta el nivel del tallo, incluyendo evaluación de la función del nervio vestibular.

La búsqueda identificó dos guías que hacen recomendaciones basadas en opiniones de expertos informadas por estudios de prevalencia y de habilidad discriminativa de las pruebas. En el recién nacido sano y sin factores de riesgo, las pruebas se pueden utilizar en serie o en paralelo. En serie, por

ejemplo usando primero EAO y si el resultado es anormal o no conclusivo, se complementa con RATE. En paralelo se interpretan las dos pruebas simultáneamente. Esta estrategia -resultado anormal en cualquiera de las dos se considera anormal- tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad (para ser normal ambas pruebas deben resultar normales) de 89%.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.4.8.3.3. Recomendación

Hay dos pruebas disponibles y recomendadas para la tamización neonatal de la audición: Potenciales Evocados Auditivos (automatizados) PEAA y Emisiones Otoacústicas (EOA)

37. El recién nacido prematuro se considera como sujeto con riesgo elevado (por encima del riesgo basal estimado para el recién nacido a término y aparentemente sano). Por este motivo se recomienda realizarle las dos pruebas (PEAA y EOA), e interpretarlas en paralelo (cualquiera que de anormal el niño debe ser remitido para investigación), estrategia que incrementa la sensibilidad de la tamización. Se debe esperar a que el niño tenga al menos 34 semanas de edad postconcepcional e idealmente se realizarán a la semana 38 de edad gestacional. Sin embargo, si las pruebas no fueron realizadas en este periodo, o si el paciente egresa sin tamización auditiva, deben realizarse tan pronto como sea posible durante el seguimiento ambulatorio.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

1.4.8.4. Preguntas 38 y 39

1.4.8.4.1. Pregunta 38

¿En el recién nacido prematuro que egresa de una URN y hasta la edad de 6 meses cronológicos, la administración profiláctica de palivizumab, es efectiva (prevenir infección respiratoria por virus sincicial respiratorio (VSR), disminuir la severidad de la enfermedad por VSR, prevenir mortalidad) y segura?

1.4.8.4.2. Respuesta basada en evidencia

Sólo hay un estudio experimental aleatorio controlado, financiado por el fabricante, que haya evaluado infección, hospitalización, severidad y mortalidad por infección por VSR en prematuros sin cardiopatía: el estudio IMPACT de 1998 (1). El estudio involucró 1502 prematuros de menos de 35 semanas o con diagnóstico de DBP. La administración profiláctica de palivizumab (15mg/kg) mensualmente hasta los 6 meses de edad cronológica, se asoció a una disminución relativa del riesgo de hospitalización del 55%

(de 10.6% a 4.8%). La duración promedio de hospitalización en todos los participantes (incluidos los no hospitalizados) y la probabilidad de admisión a cuidados intensivos (incluidos lo no hospitalizados) fueron menores en los recipientes de palivizumab pero no hay información sobre la duración de la hospitalización en los hospitalizados ni la tasa específica de ingreso a cuidados intensivos en los hospitalizados. El efecto sobre el riesgo de hospitalización parece ser mayor en el subgrupo de los menores de 32 semanas, pero no hay información separada del efecto de DBP en las diferentes edades gestacionales. No hay efecto sobre otros desenlaces críticos tales como el riesgo de infección por VSR o sobre mortalidad por todas las causas o mortalidad específica por VSR.

El ejercicio de evaluación de costo- efectividad, muestra que el costo médico directo en el que se incurre por desenlace evitado (QALY no perdido, hospitalización evitada) está muy por encima de la frontera de costo-efectividad propuesta por los equipos de evaluación económica de las GAI, es decir no es costo efectivo a pesar de examinarse diferentes escenarios y supuestos, como parte de un amplio análisis de sensibilidad (ver Sección 2 de la presente GAI, Evaluación Económica).

Calidad de la evidencia (en favor de la efectividad del palivizumab): Baja

1.4.8.4.3. Pregunta 39

En caso de estar indicado el uso de palivizumab en la profilaxis de infección por VSR del recién nacido prematuro, ¿cuál es la mejor estrategia para su administración (número y tamaño de dosis, periodo de epidemia o todo el año) para disminuir la frecuencia y la severidad de las infecciones respiratorias por VRS?

1.4.8.4.4. Recomendación

39. A pesar de que la magnitud del efecto de administración profiláctica de palivizumab sobre la morbilidad por VSR (no previene infección, disminuye necesidad de hospitalización) es moderada y no hay efecto sobre la mortalidad y de que la razón incremental de costo-efectividad está por debajo de la frontera de costo-efectividad propuesta para las evaluaciones económicas realizadas en las GAI comisionadas por el Ministerio de Salud, los expertos recomiendan administrar 15mg/kg/dosis de palivizumab en los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas y con displasia broncopulmonar, desde el egreso de la UCIN hasta que el niño cumpla 6 meses de edad cronológica, solo durante los meses del año en los que hay circulación de VSR en la comunidad a la que egresa el recién nacido prematuro, con la expectativa de disminuir la carga de enfermedad por VSR en los prematuros moderadamente inmaduros (32 semanas de edad gestacional) y con DBP.

Recomendación débil a favor de la intervención.

1.5 Referencias

(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

(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 Gudelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. www nzgg org nz 2007;Available from: URL: 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. Conceptualización

2.1.1. Prematuridad

El feto crece y madura en la vida intrauterina a un ritmo predecible y biológicamente determinado. Al completar al menos 37 semanas de gestación suele estar lo suficientemente maduro y con suficiente tamaño corporal como para hacer una transición apropiada a la vida extrauterina. Cuando el feto nace antes de la semana 37 enfrenta riesgos incrementados de problemas usuales de la transición a la vida extrauterina (hipotermia, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, etc.), y además aparecen problemas específicos relacionados con la prematuridad (síndrome de dificultad respiratoria, trastornos hidroelectrolíticos, retinopatía, hemorragia intraventricular, etc.). Todas estas condiciones pueden poner en riesgo su vida o su integridad y requieren de intervenciones específicas, usualmente complejas y costosas para asistirlo en su proceso de adaptación y para completar la maduración de funciones vitales para su supervivencia independiente.

El recién nacido es prematuro cuando el nacimiento se produce antes de la semana 37 de gestación, independientemente de su peso al nacer. El grupo de los prematuros es heterogéneo, ya que incluye a recién nacidos de diferentes edades gestacionales y por tanto con grados de inmadurez y problemas de salud distintos. Además, el crecimiento somático de los prematuros varía ampliamente y dicha variación se agrupa en tres categorías que condicionan riesgos específicos diferentes: pequeños para edad gestacional (con frecuencia por restricción del crecimiento intrauterino), adecuados para edad gestacional (prematuros "puros") y grandes para edad gestacional (macrosomías relativas, con frecuencia asociadas a trastornos metabólicos como hiperglicemia materna durante la gestación).

2.1.2. Bajo peso al nacer:

Se ha adoptado el punto de corte de 2500 g como el límite bajo el cual se considera que un recién nacido es de bajo peso al nacer, independientemente de su edad gestacional. La determinación del peso al nacer suele poderse hacer de forma más sencilla y precisa que la edad gestacional. Este es el motivo fundamental por el que se usa esta aproximación para identificar a recién nacidos con riesgo incrementado de problemas en la transición a la vida extrauterina y de comorbilidades. Este grupo es aún más heterogéneo que el de los prematuros. Incluye a la mayoría de los recién nacidos pretérmino (aún cuando en muchos casos los cercanos al término pesan más de 2500 g y quedarían excluidos de esta caracterización de riesgo) pero también incluye a un grupo sustancial de recién nacidos a término

quienes tienen grados variables de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). La problemática de este último grupo es sistemáticamente diferente de la del espectro de la prematuridad. **Por este motivo y como se aclara más adelante, la presente guía se enfoca en el manejo integral del recién nacido prematuro (que puede incluir a niños de más de 2500 g de peso al nacer) y excluye a los nacidos a término pero con bajo peso al nacer (RCIU), quienes ameritan una aproximación específica e independiente.**

2.2. Magnitud del problema de salud

2.2.1. Frecuencia de la prematuridad y el bajo peso al nacer

La mortalidad neonatal explica el 60% de las muertes en menores de 5 años en América Latina y el Caribe (PAHO(1)) y la prematuridad y/o el bajo peso al nacer son causas directas o asociadas en la gran mayoría de esas muertes neonatales. Según datos de la OMS(2), en Colombia la mortalidad neonatal es de 14 por cada 1000 nacidos vivos, la perinatal (mortinatos y mortalidad neonatal temprana –hasta 7 días-) es 23 por cada 1000 nacidos vivos y la proporción de bajo peso al nacer es 9%. La mortalidad infantil (muertes antes de la edad de 1 año por cada 1000 nacidos vivos) en niños de bajo peso al nacer es entre 30 y 40 veces mayor que la de niños con pesos al nacer mayores de 2500 g (CDC(3)). Según estadísticas del DANE para 2008 la frecuencia de bajo peso al nacer continúa alrededor del 9%, y la tasa de prematuridad es de 19,3%.

2.2.2. Costos asociados con el manejo de la prematuridad

La prematuridad incrementa marcadamente los costos asociados con atención en salud. Hay un estudio sobre los costos del nacimiento prematuro a lo largo de la niñez hasta los 18 años en Inglaterra y Gales(4). Al modelar los costos de una cohorte hipotética de prematuros supervivientes, nacidos en 2006 y seguidos hasta los 18 años, representó US$4.567 millones de dólares, de los cuales más del 90% estaba determinado por los costos hospitalarios del manejo inicial del prematuro. Resultados similares arrojan otros estudios en países desarrollados(5;6).

2.3. Justificación: Porqué hacer guías de atención integral basadas en evidencia para el manejo del recién nacido prematuro.

La cantidad de alternativas diagnósticas, terapéuticas y preventivas disponibles para ofrecer a los prematuros es abrumadoramente elevada, y cada vez es más difícil para el clínico escoger racionalmente entre dicha multitud de posibilidades. Los costos de la atención se elevan cada vez más, en buena parte debido a la complejidad técnica de las nuevas y crecientes opciones, que demandan

infraestructuras más sofisticadas y mayores niveles de especialización y capacidad tecnológica de parte de los proveedores de salud.

Por otra parte, la magnitud de la demanda continúa en aumento, y el espectro de las enfermedades se amplía y tiende a hacerse más complejo. Condiciones complejas como la prematuridad y el bajo peso al nacer plantean difíciles retos de manejo.

A los componentes de este escenario se suma la percepción de que existe variabilidad importante tanto en el manejo diagnóstico y terapéutico de los prematuros como de los desenlaces observados. Por ejemplo, hay grandes controversias relacionadas con protocolos de alimentación, modalidades de ventilación, criterios de sospecha o diagnóstico de sepsis, políticas de involucramiento de los padres en el cuidado hospitalario del prematuro, etc. La mortalidad y la incidencia de complicaciones y secuelas de problemas asociados con la prematuridad varían ampliamente entre instituciones prestadoras de servicios de salud y entre diferentes regiones del país. Muchas veces dicha variabilidad no puede ser explicada racionalmente. Los diferentes enfoques para enfrentar diversos problemas a veces no están justificados por evidencia científica sobre su efectividad o por razones específicas (recursos existentes, costo-efectividad) sino que podrían obedecer al menos parcialmente a la falta de claridad por parte de los clínicos, acerca de la utilidad de las diferentes alternativas diagnósticas y terapéuticas disponibles y a la falta de estandarización (basada en evidencia) de procesos asistenciales.

Se espera del profesional de la salud a cargo del niño prematuro que sea capaz, no solo de desempeñarse como un experto en la biología y manejo clínico de la prematuridad sino que pueda evaluar críticamente y de forma eficiente las evidencias científicas nuevas que constantemente se están produciendo. La magnitud de este esfuerzo suele sobrepasar la disponibilidad de tiempo y recursos de la mayoría de los clínicos que desean mantenerse actualizados. Asimilar las nuevas evidencias de manera crítica y racional es una exigencia difícil de cumplir, pero que el clínico debe intentar realizar de alguna manera, si desea satisfacer su deseo de ofrecer, y del paciente de recibir, el mejor cuidado posible.

La realización de guías de práctica clínica basadas en evidencia es una respuesta eficiente y adecuada a la problemática planteada en los párrafos anteriores. Si las recomendaciones hechas en la guía son apropiadas y válidas, su seguimiento por parte de los proveedores de salud permitirá mejorar la consistencia y la calidad de la atención brindada, mejorará la utilización de los recursos y contribuirá a reducir la brecha entre la producción del conocimiento y su utilización en la práctica clínica.

2.4. Referencias

(1) Neonatal health in the context of maternal, newborn and child health for the attainment of the millennium development goals of the United Nations. www paho org/spanish/ad/fch/ca/consejo ing pdf 2010;Available from: URL: www.paho.org/spanish/ad/fch/ca/consejo.ing.pdf

(2) WHO. Neonatal and perinatal mortality : country, regional and global estimates. www who int 2010;Available from: URL: www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf

(3) Infant mortality and low birth weight among black and white infants--United States, 1980-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002 July 12;51(27):589-92.

(4) Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES, Marlow N. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. Pediatrics 2009 February;123(2):e312-e327.

(5) Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. BJOG 2005 March;112 Suppl 1:10-5.

(6) Clements KM, Barfield WD, Ayadi MF, Wilber N. Preterm birth-associated cost of early intervention services: an analysis by gestational age. Pediatrics 2007 April;119(4):e866-e874.

3. Alcance y objetivos

3.1. Alcance de la Guía

La presente guía busca generar recomendaciones para apoyar a los clínicos en el manejo del recién nacido prematuro desde el momento del nacimiento hasta el egreso hospitalario, si bien hay recomendaciones específicas que se refieren a eventos antenatales o a manejo posterior al egreso hospitalario. El alcance de la presente guía abarca todos los escenarios asistenciales de nivel de complejidad II o mayor, en todo el territorio nacional, todos los regímenes de salud vigentes en el país y su propósito básico es prescriptivo, no normativo. Hay recomendaciones específicas cuyo alcance y usuarios pueden ser diferentes, y en dichos casos se especifica en el texto mismo de la recomendación correspondiente.

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. Objetivo General:

Desarrollar de manera sistemática guías de atención integral y parámetros de práctica de atención en salud para el recién nacido prematuro con énfasis en la atención hospitalaria en unidades de recién nacidos y aspectos relacionados con el alta hospitalaria adecuada y oportuna y su seguimiento ambulatorio al menos hasta que complete 40 semanas de edad gestacional. La guía está basada en la mejor y más actualizada evidencia disponible, con recomendaciones jerarquizadas según nivel de evidencia y grado de recomendación, que no solo sirvan como bases para orientar la práctica clínica sino que puedan ser utilizadas para diseñar, desarrollar y llevar a cabo actividades de aseguramiento de la calidad de atención.

3.4. Objetivos específicos:

3.4.1. Realizar un diagnóstico metodológico y de contenidos de las principales guías de manejo del prematuro existentes.

3.4.2. Ensamblar una fuerza de tarea integrada 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 vinculados a las universidades del consorcio) y sociedades científicas relevantes como las de Pediatría y Neonatología (expertos metodológicos y de contenido), para el desarrollo de la guía.

3.4.3. Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes tópicos relacionados con la atención integral del recién nacido prematuro:

3.4.3.1. Tópico 1. Maduración Pulmonar Fetal

3.4.3.2. Tópico 2. Atención en sala de partos

3.4.3.3. Tópico 3. Nutrición y alimentación del recién nacido prematuro

3.4.3.4. Tópico 4. Atención del recién nacido prematuro durante la transición mediata y tardía.

3.4.3.5. Tópico 5. Prevención y manejo del dolor asociado a procedimientos y tratamientos

3.4.3.6. Tópico 6. Manejo del prematuro durante el período de crecimiento estable

3.4.3.7. Tópico 7, Detección, prevención y manejo de algunos problemas frecuentes y específicos del prematuro: ducto arterioso persistente (DAP) en el prematuro hospitalizado (excluye asociación con otras anomalías), Retinopatía de la prematuridad (ROP) y anemia fisiológica del prematuro.

3.4.3.8. Tópico 8. Alistamiento para el egreso

Nota aclaratoria: hay una gran cantidad de aspectos de la salud y de trastornos y entidades que pueden presentarse en prematuros, pero que son abordados en otras guías del grupo temático o que por su especificidad ameritan la elaboración de una guía específica y no son incluidos en los presentes objetivos. Entre los tópicos excluidos o parcialmente abordados están: via del parto, transporte del prematuro; detección de hipoacusia; fármacos y lactancia materna; restricción del crecimiento intrauterino; prematuro hijo de madre diabética; reanimación neonatal; asfixia y encefalopatía hipóxico-isquémica, trauma obstétrico y otras patologías del prematuro asociadas al parto; hipoglicemia, hipocalcemia y otros trastornos metabólicos adaptativos del prematuro; hiperbilirrubinemia e ictericia, anemias hemolíticas, incompatibilidades sanguíneas y eritroblastosis; encefalopatías no hipóxico-isquémicas y hemorragia de la matriz germinal; hidrocefalia; lesión cerebral y parálisis; inmunizaciones activas y pasivas en el prematuro; enterocolitis necrosante; TORCH, sepsis y meningitis; convulsiones neonatales, Displasia Broncopulmonar, Dificultad respiratoria en el

prematuro, retinopatía de la prematuridad, errores innatos del metabolismo, cardiopatía congénita, entre otros.

3.5. Población Blanco

Las recomendaciones van dirigidas al manejo del recién nacido prematuro (nacido entre el límite inferior de la viabilidad, que será definido por la guía y las 36 semanas y 6 días de edad gestacional). Se espera que las recomendaciones sean aplicables a todo tipo de prematuros (no hay criterios de exclusión). Aún cuando no se excluyen grupos de la población de prematuros si se excluye del alcance de esta guía el manejo de ciertas condiciones específicas que se presentan en la prematurez y que requieren de la formulación de guías específicas (ictericia, anemia...).

3.6. Usuarios

Personal clínico asistencial que brinda cuidados al recién nacido prematuro hospitalizado en los niveles II y III de atención. Esto incluye a pediatras generales, neonatólogos, enfermeros licenciados, nutricionistas y personal clínico adicional implicado en el manejo hospitalario y ambulatorio del prematuro. Algunas de las recomendaciones sobre prevención deben ejecutarse anteparto y en este caso la recomendación va dirigida al obstetra (maduración pulmonar anteparto). Las recomendaciones no van dirigidas a sub-especialistas pediatras (neumologo, neurologo, endocrinologo, infectologo, cardiólogo, cirujano, retinólogo, fisiatra, psicólogo infantil y del desarrollo etc.) aún cuando si afectan procesos de remisión a dichas sub-especialidades. Los manejos de condiciones específicas por parte de subespecialistas (por ejemplo diagnóstico y manejo de la retinopatía del prematuro por parte del oftalmólogo pediatra- retinólogo) ameritan recomendaciones específicas que exceden el alcance de la presente propuesta.

3.7. Ámbito Asistencial

La Guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido prematuro en instituciones hospitalarias de nivel II y III. Para la fase ambulatoria hace recomendaciones para consultas externas de recién nacidos de alto riesgo que se ubican en al menos el nivel II de atención. Si bien los recién nacidos prematuros pueden nacer en niveles I de complejidad de atención o incluso en áreas extrahospitalarias, la complejidad de estabilizarlos y transportarlos adecuadamente al nivel de atención adecuado 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.

4.2.2. Fase preparatoria

4.2.2.1. Estructura funcional del grupo desarrollador

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

4.2.2.1.1. 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.

4.2.2.1.2. 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:

4.2.2.1.2.1. 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.

4.2.2.1.2.2. 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.

4.2.2.1.2.3. 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.

4.2.2.1.3. 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:

4.2.2.1.3.1. 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.

4.2.2.1.3.2. 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:

4.2.2.1.3.2.1. "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 especifico. 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.

4.2.2.1.3.2.2. *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.

4.2.2.1.3.2.3. *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.

4.2.2.1.3.2.4. *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.

4.2.2.1.3.2.5. *Otros actores*

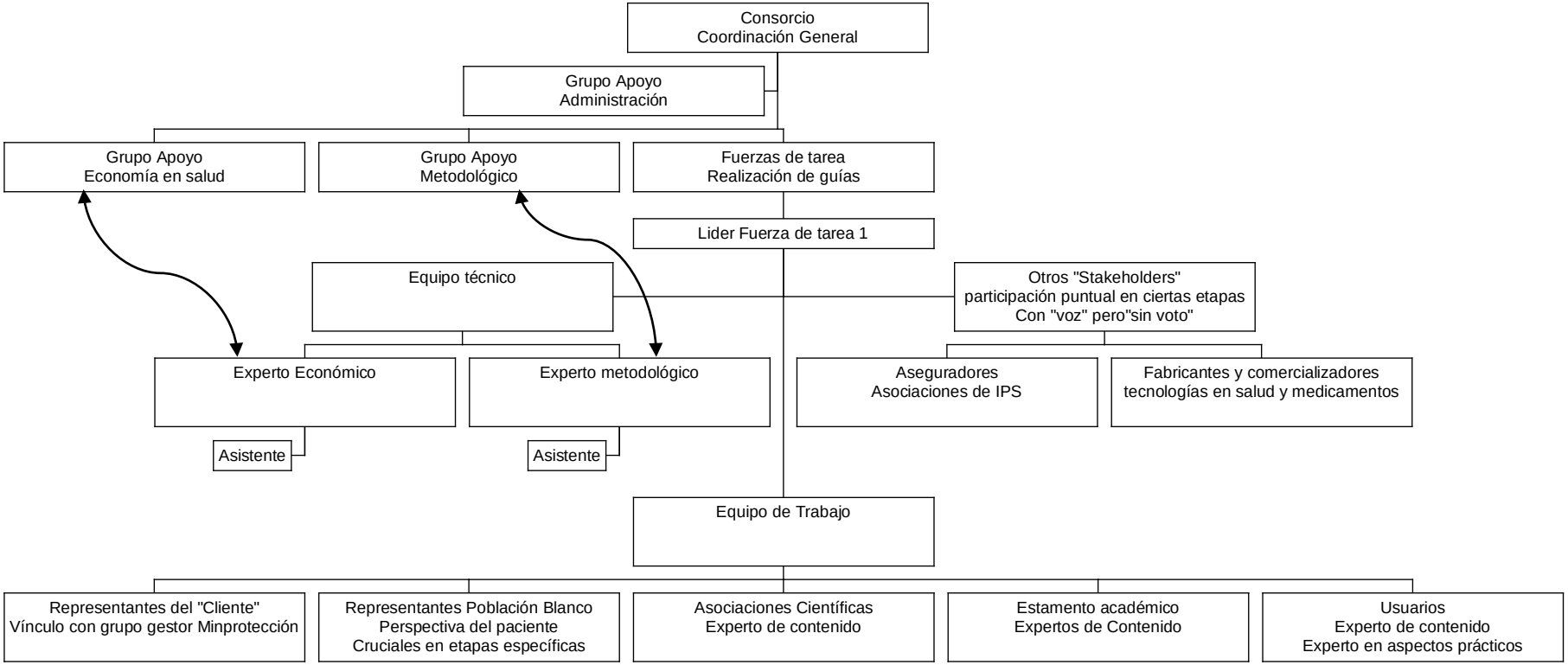
Voceros de los aseguradores (EPS) y de proveedores de tecnología médica e insumos. En la estrategia que se planteó, no se les incorporaba a la fuerza de tarea (conflictos de interés, preservación de la independencia de los desarrolladores) pero sí se recogía su contribución en diferentes fases tales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

4.2.2.1.3.2.6. *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.

4.2.2.2. Organigrama



4.2.2.3. 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 intento 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 dela 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.

4.2.2.4. Desarrollo de actividades en la fase preparatoria

4.2.2.4.1. 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.

4.2.2.4.2. Capacitación

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

4.2.2.4.2.1. 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-análsis –Cochrane-) y de análisis de decisiones (NICE)
5. Estrategias de implementación de recomendaciones (NICE).

4.2.2.4.2.2. 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).

4.2.3. Fase de desarrollo de la GAI

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

4.2.3.1. 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.

4.2.3.2. 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.

4.2.3.3. 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.

4.2.4. Fase de Evaluación y validación

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

4.2.4.1. Revisión y evaluación por pares externos

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

4.2.4.2. 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 las 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).

4.2.4.3. 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.

4.2.5. 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

4.3.1.1. 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:

4.3.1.1.1. 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.

4.3.1.1.2. 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.

4.3.1.1.3. 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:

4.3.1.1.3.1. 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.

4.3.1.1.3.2. 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.

4.3.1.1.3.3. 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)

4.3.1.1.3.4. 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.

4.3.1.1.4. 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:

4.3.1.1.4.1. Información básica

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

4.3.1.1.4.2. 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.

4.3.1.1.4.3. 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, sicológica, 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 peguntas 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).

4.3.1.1.4.4. 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.

4.3.1.2. Segunda etapa: desarrollo o adaptación de una Guía de práctica clínica basada en evidencia

4.3.1.2.1. 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
- Fisterra
- 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:

4.3.1.2.1.1. 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.

4.3.1.2.1.2. 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.

4.3.1.2.1.3. 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

4.3.1.2.1.4. 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.

4.3.1.2.1.5. 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.

4.3.1.2.2. 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:

4.3.1.2.2.1. 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.

4.3.1.2.2.2. 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).

4.3.1.2.2.3. 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)

Nivel de evidencia	Definición	Representación gráfica
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

Calificación	Significado
++	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.

4.3.1.2.2.4. 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 que 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

Grupo de usuarios	Recomendación *fuerte*	Recomendación *débil*
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.

4.3.1.2.2.5. 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.

4.3.1.2.2.6. 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

4.3.1.2.2.7. 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 pagina 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 la páginas Web del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Alianza CINETS– www.alianzacinets.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 (videograbaciones, 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

(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

(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 minprotecciónsocial gov co 2010;Available from: URL: 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 Gudelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. www nzgg org nz 2007;Available from: URL: www.nzgg.org.nz

5. Recomendaciones

5.1. Tópico 1. Maduración Pulmonar Fetal

5.1.1. Preguntas 1 a 4 y Respuesta basada en evidencia

5.1.1.1. Pregunta 1

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

5.1.1.2. 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.

5.1.1.3. 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?

5.1.1.4. Respuesta basada en evidencia.

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

5.1.1.5. 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?

5.1.1.6. 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.

5.1.1.7. 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?

5.1.1.8. 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 obstérica.

5.1.2. Recomendaciones

5.1.2.1. 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 ⊕⊕⊕

5.1.2.2. 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.

5.1.2.3. 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 ⊕⊕⊕

5.1.3. 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.

5.1.4. 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.

5.1.5. 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.

5.1.6. Resumen de hallazgos de actualización de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se identificó un metaanálisis 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 metaanálisis 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 un 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 metaanálisis 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 metaanálisis, no se demuestra que el uso de corticosteroides mas 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)).

5.1.7. 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.

5.1.8. 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).

5.1.9. 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.

5.1.10. 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.

5.1.11. 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 dexa y betametasona y el uso de cursos repetidos.

5.1.12. 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.

5.1.13. 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).

5.1.14. 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 Obstetricia 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.

5.2. Tópico 2. Atención en sala de partos

La atención en sala de partos del recién nacido prematuro, es un proceso complejo, que incluye asistencia inmediata de la transición, evaluación de la vitalidad, maniobras específicas de reanimación o resucitación y cuidados especiales de la vía aérea del recién nacido prematuro.

La mayoría de estos aspectos, están desarrollados en la guía de recién nacido sano (aspecto generales de la atención en sala de partos); la guía de dificultad respiratoria del recién nacido (manejo inicial de la vía aérea del recién nacido prematuro, y decisiones sobre intubación, presión continua distensiva, asistencia ventilatoria, surfactante pulmonar y gases administrados), y la guía de asfixia perinatal (reconocimiento del niño asfíctico y protocolos de reanimación en sala de partos).

Los tres aspectos específicos que el grupo desarrollador de la guía de recién nacido prematuro, consideró pertienentes para evaluar y dar recomendaciones al respecto son, la expansión de vía aérea con aire ambiente u oxígeno, momento del pinzamiento del cordón umbilical y el contacto piel a piel inmediato.

5.2.1. Pregunta 5

5.2.1.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros, la reanimación respiratoria en sala de partos utilizando aire ambiente comparado con administrar oxígeno suplementario se asocia con igual éxito terapéutico y una menor proporción de complicaciones?

5.2.1.2. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia de que en recién nacidos prematuros, la reanimación con aire ambiente, o con oxígeno con concentraciones elevadas cambie el riesgo de mortalidad o de displasia broncopulmonar (revisión sistemática, actualizada a 2012). Hay al menos un experimento de buena calidad (Rabe) que sugiere que se debe empezar con una FIO2 moderada (30%) y titular la fracción inspirada de O2 de acuerdo con la saturación de oxígeno preductal (oximetría de pulso) porque permite llegar a meta de saturación adecuada más rápidamente. Los pacientes estudiados incluyen sujetos a término y prematuros de más de 1000 g.

5.2.1.3. Recomendación

5A. En todo paciente prematuro que requiere soporte con presión positiva en sala de partos, se recomienda monitorizar la pulsoximetría en la extremidad superior derecha (preductal) y titular la FIO2 (con mezclador de aire y oxígeno) que permita alcanzar una saturación entre 90% y 94%.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊖

5B. En el paciente prematuro de 32 o menos semanas de edad gestacional, se sugiere iniciar la presión positiva con FIO2 del 30% y titular según oximetría.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊖

5C. En el prematuro entre 33 y 36 semanas de edad gestacional se sugiere iniciar con un FIO2 entre 21 y 30%

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊖

5.2.2. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, al pediatra, neonatólogo y/o al profesional de enfermería que en sala de partos y área de adaptación neonatal se enfrentan al recién nacido prematuro, realiza la primera valoración y definen las directrices acerca del uso de oxígeno suplementario en la reanimación del recién nacido pretérmino en sala de parto.

5.2.3. Fundamentación

Cerca del 90% de los recién nacidos presentan una adecuada transición de la vida fetal a la vida extrauterina siendo necesaria la reanimación sólo en el 10% de los casos, en la mayoría de los cuales los esfuerzos terapéuticos van encaminados a restaurar una respiración efectiva, con medidas de reanimación tradicionales (oxigeno 100% entre otro) basadas en su mayoría en experiencia clínica más que en evidencia científica.

Los cambios en la oxigenación en los primeros minutos de vida son graduales. Durante el trabajo de parto y justo después del nacimiento la saturación de oxígeno es de aproximadamente 60% y toma varios minutos (5 a 15 minutos) antes de que un recién nacido a termino sano alcance una saturación de oxígeno percutánea en el rango de 90%. Los recién nacidos prematuros pueden tomar más tiempo en alcanzar una saturación de oxígeno adecuada.

Tradicionalmente se había establecido que unos cuantos minutos de oxígeno al 100% en el momento de la reanimación en sala de partos no serían dañinos para el recién nacido; sin embargo estudios clínicos han demostrado la relevancia de esta hiperoxia como el factor desencadenante de una cascada de radicales libres de oxígeno causantes del estrés oxidativo con el subsecuente daño de los componentes tisulares. Varios estudios experimentales de reanimación en animales han demostrado que la función miocárdica y renal, así como la perfusión pulmonar y la integridad cerebral se preservan de una mejor manera cuando la reanimación se lleva a cabo con aire ambiente en lugar de oxígeno al 100%. Así mismo estudios en humanos han demostrado la presencia de un estrés oxidativo secundario a la hiperoxia durante la reanimación neonatal.

En recién nacidos prematuros el uso de ventilación con presión positiva asociado a altas concentraciones de oxígeno se ha sido asociado a una mayor incidencia de displasia broncopulmonar. La sobredistensión pulmonar y la hiperoxia actúan de manera sinérgica en el tejido pulmonar inmaduro fetal ocasionando una respuesta inflamatoria sistémica que favorece el desarrollo de la enfermedad. De la misma manera la hiperoxia se ha relacionado con alteración de la perfusión cerebral con el consiguiente compromiso deletéreo para el cerebro inmaduro del neonato pretérmino; además el estrés oxidativo genera cambios a nivel tisular elevando el riesgo de retinopatía de la prematurez.

Es por esta razón y basados en la evidencia disponible hasta el momento que en el 2010 el Consenso Internacional de Reanimación recomendó que en recién nacidos pretérmino extremos la saturación de oxígeno preductal y la frecuencia cardiaca debían ser monitoreadas inmediatamente después del parto, iniciando la reanimación con una concentración baja de oxígeno de 25% a 30%, titulando la misma según la oximetría dinámica. En este sentido se hace indispensable el uso de mezcladores de oxígeno en sala de partos y de equipos de oximetría de pulso.

5.2.4. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se realizó una búsqueda inicial en Cochrane usando el término*"air and oxygen and neonatal resuscitation"*resultando 14 títulos, de los cuales se consideró uno como pertinente para esta pregunta; *"Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth* (1). Adicionalmente se realizó la búsqueda en otras bases de datos (MEDLINE, EMBASE)), encontrando otro metanálisis: *"No evidence for superiority of air or oxygen for neonatal resuscitation: a meta-analysis"(2)*, el cual incluye 8 estudios, dentro de los cuales incluye los estudios del primer metanálisis. Se procedió a analizar la calidad del mismo y se extrajeron los datos correspondientes.

Adicionalmente se hizo una búsqueda de estudios primarios que aportaran información pertinente, encontrándose 4 artículos potencialmente útiles.

De la búsqueda en PubMed y EMBASE, se capturaron 105 títulos en total; se escogieron 13 como potencialmente útiles para responder la pregunta de interés. De estos, uno fue el metaanálisis encontrado (2).

Seis estudios fueron literatura cruzada entre las tres búsquedas y cinco estudios fueron evaluados (3-7). Uno de estos estudios (5) está incluido en el metanálisis.

Dentro de los estudios excluidos: Uno de ellos era una revisión narrativa, el metanálisis de Cochrane del año 2009 fue excluido dado que el metanálisis de Guay-2011 incluye los mismos estudios y además incluye 3 estudios adicionales.

El metanálisis "*No evidence for superiority of air or oxygen for neonatal resuscitation: a meta-analysis*" del 2011, incluyó ocho estudios controlados aleatorizados (Bajaj 2005, Lundstrom 1995, Ramji 1993, Ramji 2003, Saugstad 1998, Vento 2001, Vento 2005, Wang 2008), con un total de 1500 pacientes, de los cuales 772 recibieron tratamiento con oxigeno y 728 con aire ambiente. La calidad de los estudios no tuvo una buena calificación por los autores del metaanálisis, básicamente debido a fallas en la aleatorizacion, cegamiento y segumiento incompleto de los pacientes. La revisión reportó un aumento en el riesgo de muerte en el grupo que recibió oxígeno (RR: 1.37, IC 95% 1.08 a 1.75), sin embargo esta diferencia no fue significativa cuando se excluyó el estudio de Saugstad (en el cual se excluían los recién nacidos que no lograban circulación espontanea), (RR: 1.35 IC 95% 0.97 a 1.88). No hubo diferencias en cuanto al riesgo de encefalopatía hipóxico isquémica (RR: 1.03, IC 95% 0.86 a 1.23) con una $p= 0.74$, ni tampoco en la necesidad de Intubacion orotraqueal (RR 0.85 IC 95% 0.69 a 1.05).

En cuanto a los estudios primarios, el estudio de Rabi 2011 (3) incluyó 106 pacientes, los cuales fueron asignados a uno de tres grupos: oxigeno bajo (inició con FIO2 21%), oxigeno moderado (inició con FIO2 100% y disminuyó de acuerdo a la saturación de O_2) y oxigeno alto (FIO2 100% estática). Los autores evaluaron parámetros respiratorios fisiológicos, encontrando que no hubo una diferencia significativa en cuanto al tiempo para llegar a la meta de $SatO_2$ ($p = 0.056$). No reportó diferencias significativas en cuanto a mortalidad ni displasia broncopulmonar ($p = >0.05$) y sugirieron hacer una titulación del oxígeno empezando con una FIO_2 de 100% , siendo esta conducta más efectiva que el inicio con FIO_2 21%, y monitorizar la $SatO_2$ para así disminuir el aporte según el caso. Es importante resaltar que no recomendó llevar a cabo la reanimación del recién nacido prematuro con una FIO_2 estática del 21%.

El estudio de Dawson 2009 (6) incluyó 125 pacientes, asignados a dos grupos: oxígeno al 100% y oxigeno al 21% (aire ambiente), y evaluó la $SatO_2$ y la frecuencia cardiaca durante la reanimación, sin reportar el efecto con respecto a muerte neonatal. Sin embargo, fue concordante con el estudio previo al recomendar el uso de la pulso-oximetria para hacer una titulación de la FIO_2.

De la misma manera el estudio de Escrig 2008 (7), que incluyó 42 pacientes asignados a dos grupos: FIO_2 30% y FIO_2 90%, no reportó el efecto de las complicaciones estudiadas, pero recomienda que la reanimación neonatal en pacientes prematuros se puede iniciar con una FIO_2 baja (alrededor de 30%), haciendo cambios de acuerdo a la $SatO_2$ y la frecuencia cardiaca.

5.2.5. Requisitos estructurales

La sala de partos debe tener una dotación estándar apropiada que incluya sistemas de mezcla de aire y oxígeno que permitan determinar la FIO2 administrada (mezclador) y equipos de monitorización incluyendo pulsoxímetro.

5.2.6. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los expertos ponderaron los riesgos asociados a la hiperoxia como más importantes que el supuesto riesgo de hipoxemia transitoria al iniciar una reanimacipon con aire ambiente.

5.2.7. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia y otros participantes, están deacuerdo con la recomendación; sugieren que se precise el proceso de reanimación cuando hay un parto de un embarazo múltiple.

5.2.8. Implicaciones sobre los recursos

Ninguna si las salas de partos están adecuadamente dotadas.

5.2.9. Vigencia de la recomendación

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

5.2.10. Recomendaciones para investigación

Se recomienda la evaluación de la reanimación de recién nacidos prematuros con aire ambiente en lugares de bajas presiones barométricas.

5.2.11. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporcion de recién nacidos prematuros reanimados con registro de oximetría de pulso durante la reanimación.

5.2.12. Referencias

(1) Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD002273.

(2) Guay J, Lachapelle J. No evidence for superiority of air or oxygen for neonatal resuscitation: a meta-analysis. Can J Anaesth 2011 December;58(12):1075-82.

(3) Rabi Y, Singhal N, Nettel-Aguirre A. Room-air versus oxygen administration for resuscitation of preterm infants: the ROAR study. Pediatrics 2011 August;128(2):e374-e381.

(4) Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. Pediatrics 2009 September;124(3):e439-e449.

(5) Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. Pediatrics 2008 June;121(6):1083-9.

(6) Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, te Pas AB, O'Donnell CP, Donath SM et al. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks' gestation with air or 100% oxygen. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009 March;94(2):F87-F91.

(7) Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Saenz P, Gimeno A et al. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial. Pediatrics 2008 May;121(5):875-81.

5.2.13. Pregunta 6

5.2.13.1. Pregunta

¿Cuál estrategia de pinzamiento de cordón umbilical es mas efectiva (volemia adecuada, prevención o atenuación de anemia) y segura (hipervolemia, hiperglobulia, icetricia) en la atención del parto prematuro: pinzamiento temprano (tan pronto como sea posible) o tardío (al menos 60 segundos de espera) y en este caso, con o sin maniobras activas para favorecer transfusión placentaria?

5.2.13.2. Respuesta basada en evidencia

La evidencia sugiere que un retraso moderado en el pinzamiento de cordón en recién nacidos prematuros mejora la volemia y disminuye la necesidad de transfusiones por anemia de la prematuridad. No es claro el efecto sobre mortalidad o hemorragia intraventricular. El retraso en el pinzamiento del cordón en prematuros se asocia con elevación de los niveles promedio de bilirrubina.

5.2.13.3. Recomendación

6A. Se recomienda diferir el pinzamiento del cordón umbilical entre 30 y 60 segundos en recién nacidos prematuros para favorecer la transfusión placentaria y ayudar con la prevención de la anemia de la prematuridad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

6B. Solo se tolera un pinzamiento inmediato si la vida o la integridad del recién nacido está en riesgo y requiere de intervenciones médicas inmediatas (que no pueden ser postergadas más de 30 segundos) que serían dificultadas por un pinzamiento diferido.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.2.14. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los profesionales de la salud (Pediatra, Neonatólogo, Enfermera, Obstetra), involucrados en el cuidado directo del recién nacido prematuro y/o de bajo peso al nacer en la sala de parto, para tomar la decisión del tiempo adecuado en el pinzamiento del cordón, sopesando los beneficios y riesgos eventuales según la patología conocida y eventual del prematuro que está naciendo.

5.2.15. Fundamentación

El momento con relación al parto, en el cual se debe realizar el pinzamiento del cordón en el recién nacido continua siendo tema de controversia. Mientras algunos médicos y parteras tienen como práctica un pinzamiento inmediato, abogando la necesidad de reanimación y estabilización del paciente, otros tienden a realizar un pinzamiento diferido, teniendo en cuenta que de un 25 a 60% de la circulación fetoplacentaria (54-160ml) se encuentra en la placenta y que aproximadamente 60% de los glóbulos rojos fetales están allí, siendo ésta igualmente una sangre rica en células hematopoyéticas. Estudios previos han demostrado que el pinzamiento inmediato del cordón (5-10 segundos) podría generar una disminución de 20-40 cc/kg de sangre y 30-35 mg de hierro en comparación con los pacientes que reciben un pinzamiento más tardío, lo cual pondría al recién nacido en riesgo de hipovolemia, anemia y predisposición a otros trastornos.

Los detractores del pinzamiento diferido argumentan que el incremento de volumen resultante de la transfusión placentaria llevaría a un mayor riesgo de hipervolemia con síndrome de dificultad respiratoria resultante, policitemia e hiperbilirrubinemia. Agregado a esto se ha demostrado que el pinzamiento temprano es una práctica aceptada por ginecobstetricia para disminuir el riesgo de sangrado post parto de la madre. Por otro lado, en caso de pinzamiento tardío se encuentra dificultad para la reanimación del bebe en el caso que se requiera.

El recién nacido pretérmino presenta un riesgo incrementado de anemia no sólo porque sus reservas de hierro no se han completado sino también por la alta extracción de sangre requerida para análisis de laboratorio durante su estancia hospitalaria. Esta situación de hipovolemia mas la inestabilidad hemodinámica de los primeros días puede generar mayor riesgo de hemorragia intraventricular, ductus arterioso persistente y enterocolitis necrosante.

Se piensa que la transfusión placentaria que se generaría con el pinzamiento diferido del cordón, daría una mayor estabilidad hemodinámica al prematuro, además de prevenir en el requerimiento de transfusiones y desarrollo de anemia, patología que es más frecuente en países en vía de desarrollo como el nuestro.

5.2.16. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se identificaron tres metanálisis. El primero de Cochrane (1), cuenta con un total de 7 estudios clínicos aleatorizados que respondían a los criterios de inclusión de los autores. El meta-análisis estudia el efecto del pinzamiento inmediato comparado con el pinzamiento tardío del cordón umbilical en 297 recién nacidos menores de 37 semanas. Según los análisis de los resultados de estos estudios, los autores concluyen reportando un beneficio del pinzamiento tardío sobre el pinzamiento inmediato para reducir la hemorragia intraventricular RR: 1.74 (IC: 1.08 a 2.81), y la necesidad de transfusiones por anemia RR: 2.01 (IC: 1.24 a 3.27) y por hipotensión RR: 2.58 (IC: 1.17 a 5.67). Sin embargo dos de los estudios con mayor número de pacientes fue llevado a cabo en Sur África, mientras que el resto fue en países desarrollados donde la incidencia de la hemorragia intraventricular era menor y por lo tanto el análisis estadístico debe ser cuidadoso, pues la magnitud del efecto sobre este desenlace puede no solo deberse a las intervenciones sino a esta propiedad. Así mismo 6 de los estudios evaluaron mortalidad, sin embargo estos son muy pequeños para tener conclusiones contundentes sobre el efecto de las intervenciones en la mortalidad neonatal. Es importante también recalcar el hecho que las muertes que se presentaron en el estudio más grande fueron en prematuros extremos y fue conducido a final de los ochentas en Sur África cuando el acceso a la ventilación mecánica era limitado.

El segundo metaanálisis (2), cuenta con 10 estudios y 454 pacientes. Se reportan beneficios como mayor circulación de volumen sanguíneo durante las primeras 24 horas, menor necesidad de transfusiones sanguíneas ($p=0.004$) y menor incidencia de hemorragia intraventricular ($p=0.002$).

El último metaanálisis (3) del 2011, cuenta con un total de 29 estudios de los cuales 14 fueron en recién nacidos prematuros, y tan solo 7 tenían bajo riesgo de sesgos. Los autores concluyen que hay una reducción significativa de la incidencia de hemorragia intraventricular en recién nacidos pretermino y que no existe riesgo para las gestantes.

5.2.17. Requisitos estructurales

No se necesitan requisitos estructurales adicionales a los ya existentes en cualquier sala de partos.

5.2.18. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la transfusión placentaria demostrados superan a los riesgos teóricos de hiperglobulia e ictericia.

5.2.19. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

No se documentó ninguna discrepancia entre los valores utilizados por los expertos y los expresados por usuarios y padres y cuidadores de pacientes.

5.2.20. Implicaciones sobre los recursos

Ninguna.

5.2.21. Vigencia de la recomendación

Se espera para 2013 una actualización de la revisión Cochrane de Rabe y Reynolds que debe incluir mas estudios de mejor calidad metodológica

5.2.22. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.2.23. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de pacientes prematuros en quienes se difiere el pinzamiento del cordón al menos 30 segundos.

5.2.24. Referencias

(1) Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD003248.

(2) Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology 2008;93(2):138-44.

(3) Mathew JL. Timing of umbilical cord clamping in term and preterm deliveries and infant and maternal outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. Indian Pediatr 2011 February;48(2):123-9.

5.2.25. Pregunta 7

5.2.25.1. Pregunta

En la atención en sala de partos de recién nacidos prematuros que no requieren maniobras específicas de reanimación (resucitación), ¿cuál estrategia de prevención de hipotermia es más efectiva (regulación térmica apropiada), conveniente (establecimiento temprano del vínculo, favorecimiento de la lactancia materna) y segura (estabilidad fisiológica): secado y colocación bajo fuente de calor radiante (puede incluir cubrir para evitar pérdidas por convección) o secado y colocación inmediata en contacto piel a piel con el pecho de la madre, cubriendo el dorso con una manta para prevenir pérdidas por convección?

5.2.25.2. Respuesta basada en evidencia

De todos los trabajos incluidos en la revisión Cochrane acerca del uso de la Posición canguro inmediata en sala de parto para los recién nacidos sanos, solo cuatro incluyen niños prematuros todos ellos mayores de 32 semanas de edad gestacional y a todos les aplican el calificativo de"sanos". No se realiza un análisis específico para los niños prematuros pero se menciona que en que en contacto piel con piel los niños prematuros tardíos sanos (más de 32 semanas) tienen una mejor estabilidad respiratoria. La práctica de contacto piel a piel inmediatamente después del parto entre la made y el recién nacido prematuro es rutinaria en algunas unidades neonatales de países escandinavos (Suecia, Dinamarca), incluso en prematuros de muy bajo peso al nacer. Según los reportes hechos en revisiones narrativas y en base a su experiencia (series de casos) la seguridad de esta práctica (seguida de posición canguro de duración progresiva y prolongada) es elevada y le atribuyen efectos beneficiosos en vínclulo, apego, organización neurológica , ganancia de peso y lactancia materna (Nykvist 2010) (1).

5.2.25.3. recomendación

7. Si el recién nacido prematuro no requiere de maniobras específicas de reanimación (resucitación), se recomienda secarlo y colocarlo sobre el pecho de la madre en el postparto inmediato en contacto piel a piel. De esta forma hay adecuada regulación térmica y se ejerce una influencia positiva sobre la lactancia materna y el establecimiento del vínculo y el apego. Se debe vigilar la estabilidad fisiológica del recién nacido.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.2.26. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al profesional de salud (pediatra, neonatología, enfermera, partera) en el cuidado directo del recién nacido prematuro y/o de bajo peso al nacer en sala de parto o en recuperación, una vez el

recién nacido prematuro estabilizado, para tomar la decisión de hospitalizarlo en una unidad neonatal o dejarlo con su madre con un monitoreo adecuado, pesando los beneficios y los riesgos eventuales

5.2.27. Fundamentación

La práctica habitual en muchos hospitales es de separar inmediatamente el niño de la madre, se examina, se seca, se viste y, solo entonces, se devuelve a su madre. El contacto piel con piel tras el parto podría fundamentarse en los estudios en animales que son "hábitat dependientes" después del parto para sobrevivir. En los mamíferos este "hábitat" que garantiza la supervivencia es el cuerpo de su madre. Si se separa de sus madres los animales mamíferos recién nacidos se ponen en marcha un comportamiento de "protesta-desesperación". Por otro lado, tradicionalmente, en la mayoría de las culturas, tras el parto, se colocaba al niño sobre el abdomen o el pecho de la madre, de esta forma el niño conseguía calor, alimento y comenzaba a interactuar con la madre para poner en marcha el proceso de vinculación. El recién nacido a término, después del parto, presenta un periodo aproximado de dos horas en el que se encuentra en un estado de alerta tranquila lo que le permite interactuar con su madre y su padre. Fue a lo largo del siglo XX cuando se estableció, en los cuidados rutinarios del recién nacido, la separación de la madre en los primeros minutos/horas tras el parto.

Se espera que el impacto del contacto piel a piel temprano (en el post-parto inmediato) en la fisiología del prematuro sea positivo. El efecto del contacto piel a piel (posición canguro) en la frecuencia cardiaca, el tono vagal, la frecuencia respiratoria, la saturación de la hemoglobina con oxígeno, la frecuencia y severidad de episodios de desaturación, la oxigenación cerebral, y el consumo de oxígeno ha sido estudiado principalmente en prematuros estables y los resultados de estos estudios son limitados y heterogéneos. Esto se debe a la heterogeneidad de las edades gestacionales de los prematuros incluidos en los estudios, la heterogeneidad de las patologías y de su gravedad al nacimiento o al momento del estudio y a la diversidad en las comparaciones hechas (incubadora o cuna contra contacto piel a piel) y a la duración y frecuencia de la PC en cada estudio. A pesar de esta heterogeneidad, la evidencia reportada apunta hacia que la posición canguro es capaz de mantener la estabilidad en los signos vitales y en otras mediciones fisiológicas, e incluso el comportamiento de los signos vitales puede ser más estable que cuando los niños están en la situación de control (incubadora o cuna).

El efecto de la posición en la estabilización inmediata del prematuro en sala de partos ha sido debatido pero se espera que pueda ser beneficioso sobre todo para el establecimiento del vínculo y la promoción de la lactancia, y se espera que no tenga efectos adversos sobre la regulación térmica y la estabilidad fisiológica.

5.2.28. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se realizó una búsqueda inicial en Cochrane usando el término *"skin to skin contact"* resultando 115 títulos, "*early skin to skin contact*" 52 títulos y "*kangaroo care"* resultando en 10 títulos. Después de la evaluación de los resúmenes solo dos metanálisis eran potencialmente pertinentes (2;3) para contestar nuestra pregunta. La primera revisión incluyó estudios de recién nacidos a término. La segunda revisión sistemática incluyó 16 estudios con un total de 2518 diadas madre-hijo. Esta revisión sistemática incluía evidencia actualizada a Enero 30 del 2011. Se procedió entonces a la actualización del metanálisis realizando una búsqueda en las bases de datos de PubMed y EMBASE

De la búsqueda en EMBASE, se capturaron 13 títulos de los cuales dos fueron los metaanálisis encontrados (2;3) previamente; de tres de ellos no se encontraron datos y se evaluaron los ocho restantes, de los cuales solo dos (4;5) cumplían con las características de un estudio clínico aleatorizado de buena calidad metodológica y que evaluaba contacto piel a piel temprano en niños prematuros. De la búsqueda de PubMed se recuperaron 10 títulos de los cuales tres eran literatura cruzada (2;4;6), dos se descartaron en una segunda revisión y 5 se evaluaron y ninguno cumplía con las características necesarias para responder la pregunta.

Después haber evaluado estos 7 estudios clínicos, 3 fueron excluidos y los 4 restantes, usados como fuente de evidencia. El metanálisis de Hutton tuvo resultados similares con la revisión Cochrane (excepto por el desenlace uso de fototerapia) así que la evidencia se basó en el metanálisis de Cochrane por ser el más actualizado.

Se encontró evidencia que afirmaba que la posición canguro es un método alternativo al cuidado convencional especialmente en centros de atención de pocos recursos. Se evidenció una mayor tendencia a la lactancia materna al momento de la salida o a las 40-41 semanas de edad gestacional corregida (RR: 1.29, IC95%: 1.15 a 1.44) y a los 3 meses de seguimiento (RR: 1.36, IC95%: 1.12 a 1.65) cuando los niños eran sometidos a posición canguro que cuando no lo hacían. No se evidenció una diferencia a las 4 semanas, entre la implementación de posición canguro temprana (dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento) con posición canguro tardío (recién nacido estable, por lo general después de las primeras 24 horas) en cuanto a mortalidad neonatal, infección, readmisión al hospital y lactancia materna exclusiva.

La posición canguro intermitente se asoció con una disminución del riesgo de infección severa, hipotermia y estancia hospitalaria; y con un aumento de peso, talla, circunferencia cefálica y lactancia materna exclusiva a la edad de 40-41 semanas de edad postmenstrual hasta los tres meses de seguimiento.

5.2.29. Requisitos estructurales

Ninguno.

5.2.30. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la vinculación y lactancia materna superan los riesgos teóricos de inestabilidad fisiológica del recién nacido.

5.2.31. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia y participantes, están de acuerdo de la recomendación. Sugieren que se especifique el tiempo que debe permanecer el recién nacido en contacto piel a piel con su madre.

5.2.32. Implicaciones sobre los recursos

Se requiere educación y entrenamiento que cambien la cultura de la atención en sala de partos; de estar centrada en facilitar la labor del personal de salud a centrarla en el bienestar de la diada madre- hijo.

5.2.33. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión permanente de la literatura por que hay producción activa sobre este tema.

5.2.34. Recomendaciones para investigación

Experimentos clínicos sobre canguro ultratemprano en sala de partos de países en vía de desarrollo.

5.2.35. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de diadas madre- hijo prematuro con contacto piel a piel inmediato del total de diadas en quienes no se requirió reanimación vigorosa.

5.2.36. Referencias

(1) Nyqvist KH, Anderson GC, Bergman N, Cattaneo A, Charpak N, Davanzo R et al. State of the art and recommendations. Kangaroo mother care: application in a high-tech environment. Acta Paediatr 2010 June;99(6):812-9.

(2) Moore ER, Anderson GC, Bergman N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD003519.

(3) Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD002771.
(4) Bergman NJ, Linley LL, Fawcus SR. Randomized controlled trial of skin-to-skin contact from birth versus conventional incubator for physiological stabilization in. Acta Paediatr 2004 June;93(6):779-85.
(5) Suman RP, Udani R, Nanavati R. Kangaroo mother care for low birth weight infants: a randomized controlled trial. Indian Pediatr 2008 January;45(1):17-23.
(6) Anderson GC, Chiu SH, Dombrowski MA, Swinth JY, Albert JM, Wada N. Mother-newborn contact in a randomized trial of kangaroo (skin-to-skin) care. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2003 September;32(5):604-11.

5.2.37. Pregunta 8

5.2.37.1. Pregunta

¿Cuál método abreviado de evaluación postnatal de la edad gestacional del recién nacido prematuro es mas válido, preciso y útil, el método de Ballard modificado (New Ballard), o el método de Capurro?

5.2.37.2. Respuesta basada en evidencia

El método de Capurro fue descrito en una comunicación breve de 1978. No se ha encontrado en la literatura ninguna evaluación sistemática de su validez o confiabilidad, y cuando fue descrito, la supervivencia de recién nacidos prematuros menores de 32 semanas en la institución donde se desarolló era muy baja. El método de Ballard ha sido ajustado para incluir prematuros mas inmaduros y su validez y confiabilidad han sido adecuadamente estudiadas, y su desempeño es aceptable. No hay comparaciones directas entre las escalas de Capurro y el Nuevo Ballard.

5.2.37.3. Recomendación

8A. En recién nacidos prematuros, se recomienda el uso del método de Ballard modificado ("New Ballard") para la estimación postnatal de la edad gestacional al nacer.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

8B. Se recomienda NO usar el método de Capurro para la estimación de la edad gestacional al nacer, ya que no ha sido sometido a una evaluación apropiada de validez y precisión, no incluye prematuros muy inmaduros y no permite hacer comparaciones internacionales.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy Baja ⊖⊖⊖

5.2.38. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, al pediatra, neonatólogo y/o al profesional de enfermería que en sala de partos y área de adaptación neonatal se enfrentan al recién nacido prematuro, realiza la primera valoración y con ella deben determinar en forma precisa la edad gestacional del recién nacido para así poder definir el sitio de atención integral, predecir y evitar posibles complicaciones y tratar de establecer un pronóstico.

5.2.39. Fundamentación

La primera valoración del médico al recién nacido prematuro es de gran interés ya que entre otras cosas brinda la oportunidad de hacer un acercamiento al grado de madurez, y con ella intentar definir la morbilidad y mortalidad, dar pronostico y establecer el sitio de monitorización que este requiere (unidad de cuidado básico, intermedio o cuidado intensivo neonatal). Es por esta razones que la valoración de la edad gestacional precisa y confiable constituye uno de los parámetros imprescindibles al momento de enfrentarnos a un recién nacido prematuro.

Así, teniendo en cuenta el grupo de edad gestacional, se podrá establecer la técnica adecuada para proporcionar la alimentación (sonda, jeringa, seno), definir y prevenir complicaciones tales como apneas, trastornos metabólicos (alteración de calcio, glicemia y bilirrubinas) hemorragia de la matriz germinal, enfermedad por déficit primario de surfactante pulmonar, infecciones entre otras.

El afán de establecer en forma precisa la edad gestacional, lo que ha hecho que a lo largo del tiempo se hayan propuesto distintos métodos como Usher, Parkin, Dubowitz, Ballard y Capurro, los cuales se basan en los signos físicos y neurológicos de madurez del recién nacido. Generalmente este cálculo no suele generar problemas cuando los hallazgos guardan relación con la fecha de la última menstruación.

Los inconvenientes surgen, principalmente cuando la fecha de la ultima menstruación no es confiable (20% de las mujeres) o el feto ha visto afectado su desarrollo por algunos factores como hipoxia, sepsis, sufrimiento fetal agudo, exposición a cigarrillo, alcohol u otras sustancias o por la presencia de enfermedades maternas tales como infecciones, diabetes o preeclampsia entre otras.

Dentro de los métodos usados encontramos el método de Usher el cual clasifica a los recién nacidos en tres grupos: menor de 36 semanas, de 37 a 38 semanas y mayor de 39 semanas. Además se ve alterado con los trastornos del crecimiento intrauterino.

El método de Parkin el cual es poco confiable en recién nacidos pretermino de menos de 33 semanas de edad gestacional y en recién nacidos postérminos.

Debido a que el Test de Dubowitz valora 21 parámetros requiere de mayor tiempo para su aplicación y necesita de mayor experiencia de parte del examinador; idealmente debe ser practicado por dos examinadores con el fin de mejorar la objetividad. Adicionalmente se debe tener en cuenta que la exploración neurológica no es muy confiable en los recién nacidos que presentan alteraciones neurológicas, con parto traumático o en los que la madre ha recibido anestesia.

El método de Ballard es quizá la prueba más usada en la actualidad, pero al igual que el test de Dubowitz es subjetivo y requiere idealmente ser realizada por dos examinadores. Actualmente se utiliza el test de Ballard modificado o New Ballard Score el cual fue actualizado para incluir recién nacidos prematuros extremos, evalúa seis criterios neuromusculares y seis físicos, abarca puntuación que va desde 10 a 50 y se correlaciona con las 20 hasta 44 semanas de gestación. Algunos autores sugieren que el test de Ballard modificado en los recién nacidos recién nacidos menores de 26 semanas aplicado antes de las 12 horas de vida es más exacto y si el recién nacido tiene más de 26 semanas, no se ha identificado edad optima de examen hasta las 96 horas. El margen de error definido para este método es de hasta 2 semanas de edad gestacional indepedientemente de que el recién nacido este enfermo o sano, y se habla que sobreestima la edad gestacional en 2 – 4 días en los recién nacido de 32 a 37 semanas de gestación.

Neuromuscular Maturity

	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square Window (wrist)	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Arm Recoil		180°	140°-180°	110°-140°	90-110°	<90°	
Popliteal Angle	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
Scarf Sign							
Heel to Ear							

Physical Maturity

Skin	sticky friable transparent	gelatinous red, translucent	smooth pink, visible veins	superficial peeling &/or rash. few veins	cracking pale areas rare veins	parchment deep cracking no vessels	leathery cracked wrinkled
Lanugo	none	sparse	abundant	thinning	bald areas	mostly bald	
Plantar Surface	heel-toe 40-50mm: -1 <40mm: -2	>50mm no crease	faint red marks	anterior transverse crease only	creases ant. 2/3	creases over entire sole	
Breast	imperceptible	barely perceptible	flat areola no bud	stippled areola 1-2mm bud	raised areola 3-4mm bud	full areola 5-10mm bud	
Eye/Ear	lids fused loosely:-1 tightly:-2	lids open pinna flat stays folded	sl. curved pinna; soft; slow recoil	well-curved pinna; soft but ready recoil	formed &firm instant recoil	thick cartilage ear stiff	
Genitals male	scrotum flat, smooth	scrotum empty faint rugae	testes in upper canal rare rugae	testes descending few rugae	testes down good rugae	testes pendulous deep rugae	
Genitals female	clitoris prominent labia flat	prominent clitoris small labia minora	prominent clitoris enlarging minora	majora & minora equally prominent	majora large minora small	majora cover clitoris & minora	

Maturity Rating

score	weeks
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Fig. 1. Expanded NBS includes extremely premature infants and has been refined to improve accuracy in more mature infants.

Otro de los métodos para evaluación de la edad gestacional es el método Capurro que valora la edad gestacional del recién nacido mediante exploración de parámetros somáticos. Los autores sugieren que este método es aplicable a recién nacidos de 29 semanas o más.

APENDICE C (Normativo)

EDAD GESTACIONAL

A SOMATICO K= 204 dias	FORMA DEL PEZON.	Pezón-apenas visible. No se visualiza Areola. 0	Pezón bien definido Areola. 0.75 cm. 5	Areola bien definida. No sobresaliente. 0.75 cm. 10	Areola sobresaliente. 0.75 cm. 15	
	TEXTURA DE LA PIEL.	Muy fina Gelatinosa. 0	Fina y Lisa. 5	Lisa y moderadamente gruesa Descamación superficial. 10	Gruesa, rígida surcos superficiales. Descamación superficial. 18	Gruesa y Apergaminada 22
	FORMA DE LA OREJA.	Plana y sin forma. 0	Inicio engrosamiento del borde. 5	Engrosamiento Incompleto sobre mitad anterior. 10	Engrosada e incurvada totalmente. 24	
	TAMAÑO DEL TEJIDO MAMARIO.	No palpable 0	Diámetro 0.5 cm. 5	Diámetro 0.5-1.0 cm. 10	Diámetro > 1.0 cm. 15	
	PLIEGUES PLANTARES.	Ausentes 0	Pequeños surcos rojos en mitad anterior 5	Surcos rojos definidos en mitad ant. Surcos 1/3 anterior. 10	Surcos sobre mitad anterior. 15	Surcos profundos que sobrepasan 1/2 anterior. 20
B SOMATICO Y NEUROLOGICO K= 200 dias	SIGNO: "DE LA BUFANDA"	0	6	12	18	
	SIGNO: "CABEZA EN GOTA".	0	4	8	12	

METODO DE CAPURRO PARA EVALUAR LA EDAD GESTACIONAL

5.2.40. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se realizó una búsqueda inicial en Cochrane usando el término "Gestational age assessment" resultando 26 títulos, de los cuales ninguno se consideró pertinente para poder responder la pregunta.

Por lo anterior se decidió continuar con la búsqueda de metaanálisis y estudios clínicos en PubMed y EMBASE.

De la búsqueda en PubMed, se capturaron 25 títulos en total; se escogieron 5 como potencialmente útiles para responder la pregunta de interés. De estos, dos se excluyeron por su metodología o calidad del estudio (1;2) (ver tabla). Los tres restantes fueron considerados y evaluados (3-5) .
De la búsqueda de Embase se obtuvieron 69 títulos en total, de estos se escogieron cuatro como pertinentes para responder la pregunta de interés (6-9). De estos solo se consideró uno (6) por ser el original en el que se describe el método.

No hay evidencia que compare el uso del método de Ballard y el de Capurro.

Los estudios muestran que el método del New Ballard tiende a sobreestimar la edad gestacional aproximadamente por dos semanas. Los que no sobreestiman estas dos semanas, son estudios que no miden índice de correlación.

El estudio original de Ballard, reporta que hay mayor precisión de la evaluación de la edad gestacional cuando se hace en las primeras 12 horas de nacidos y no a las 24 horas.

No existe ningún estudio que compare directamente Ballard con Capurro y no hay estudio de validación de la escala de Capurro aparte del estudio inicial de 1978. Dentro de todas las escalas evaluadas, la más operativa y precisa es la escala del new Ballard. Se realiza en 5 minutos. El estudio de la Dra Ballard muestra que la precisión es de dos semanas y que la mejor precisión es cuando se realiza en las primeras 12 horas, sin embargo se puede aplicar hasta los 7 días sabiendo que puede sobrestimar la edad gestacional real.

5.2.41. Requisitos estructurales

Ninguno

5.2.42. Consideraciones de beneficios y riesgos

El uso adecuado de la escala del Nuevo Ballard no implica riesgos específicos para el prematuro.

5.2.43. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

No hay discrepancia entre los valores empleados por los expertos y las apreciaciones de usuarios y padres y cuidadores de prematuros.

5.2.44. Implicaciones sobre los recursos

Ninguna

5.2.45. Vigencia de la recomendación

Indefinido

5.2.46. Recomendaciones para investigación

Se propone hacer una comparación cara a cara entre el método de Ballard modificado y el método de Capurro.

5.2.47. Indicadores de adherencia sugeridos

El 100% de los recién nacidos de cualquier edad gestacional debe tener como parte de su evaluación neonatal una estimación de su edad gestacional por el método de ballard modificado.

5.2.48. Referencias

(1) Klimek R, Klimek M, Rzepecka-Weglarz B. A new score for postnatal clinical assessment of fetal maturity in newborn infants. Int J Gynaecol Obstet 2000 November;71(2):101-5.

(2) Sunjoh F, Njamnshi AK, Tietche F, Kago I. Assessment of gestational age in the Cameroonian newborn infant: a comparison of four scoring methods. J Trop Pediatr 2004 October;50(5):285-91.

(3) Donovan EF, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Verter J, Wright LL, Korones SB et al. Inaccuracy of Ballard scores before 28 weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. J Pediatr 1999 August;135(2 Pt 1):147-52.

(4) Marin Gabriel MA, Martin MJ, Lliteras FG, Delgado GS, Pallas Alonso CR, de la Cruz BJ et al. [Assessment of the new Ballard score to estimate gestational age]. An Pediatr (Barc) 2006 February;64(2):140-5.

(5) Sasidharan K, Dutta S, Narang A. Validity of New Ballard Score until 7th day of postnatal life in moderately preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009 January;94(1):F39-F44.

(6) Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991 September;119(3):417-23.

(7) Sanders M, Allen M, Alexander GR, Yankowitz J, Graeber J, Johnson TR et al. Gestational age assessment in preterm neonates weighing less than 1500 grams. Pediatrics 1991 September;88(3):542-6.

(8) Feresu SA, Gillespie BW, Sowers MF, Johnson TR, Welch K, Harlow SD. Improving the assessment of gestational age in a Zimbabwean population. Int J Gynaecol Obstet 2002 July;78(1):7-18.

(9) Ahn Y. Assessment of gestational age using an extended New Ballard Examination in Korean newborns. J Trop Pediatr 2008 August;54(4):278-81.

5.3. Tópico 3. Nutrición del recién nacido prematuro

5.3.1. *Pregunta 9*

5.3.1.1. Pregunta

¿Cuál estrategia de nutrición parenteral, agresiva versus conservadora, es más efectiva (ganancia pondoestatural, tiempo para recuperación del peso de nacimiento) y segura (mortalidad, tolerabilidad y complicaciones) para el manejo nutricional inicial del prematuro en quien no está indicada la alimentación enteral o requiere de soporte nutricional parenteral?

5.3.1.2. Respuesta basada en evidencia

La evidencia sugiere que la alimentación parenteral temprana y agresiva mejora la incorporación de proteína y el crecimiento somático en los prematuros, hasta su egreso de la unidad neonatal, sin aumentar la mortalidad o las complicaciones frecuentes de la prematuridad.

5.3.1.3. Recomendación

9. En los prematuros en quienes no se indique inicio temprano y aporte suficiente de alimentación enteral u oral, se sugiere iniciar dentro de las primeras 24 horas de vida, un esquema agresivo de nutrición parenteral: aporte elevado de proteínas y lípidos y suficientes carbohidratos. Esta conducta puede acortar el tiempo necesario para llegar al periodo de crecimiento estable sin incrementar riesgos.

Recomendación débil a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.3.1.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Determinar el efecto y seguridad de la introducción de nutrición parenteral con proteínas a dosis altas y lípidos desde el primer día de vida en neonatos prematuros o de bajo peso al nacer en quienes este indicado el inicio de la misma.

5.3.1.5. Fundamentación

Uno de los principales objetivos del manejo nutricional del recién nacido prematuro es lograr una progresión adecuada de las medidas antropométricas (peso, talla, perímetro cefálico) y del

neurodesarrollo, comparable a la que se presenta en un neonato a término sano. Sin embargo, esta progresión se altera por múltiples motivos inherentes a la inmadurez como incremento del estrés oxidativo, patologías como las hemorragias cerebrales, enterocolitis necrosante y ductus arterioso persistente entre otras, además de una nutrición inapropiada, generando que muchos prematuros sean catabólicos durante su primera semana de vida.

El soporte nutricional es una estrategia modificable sobre la que se debe trabajar ya que una nutrición subóptima y un pobre crecimiento durante la vida temprana tendrán efectos a largo plazo en el neurodesarrollo, en la capacidad futura de crecimiento y en la salud general de éstos niños.

Luego de un nacimiento pretérmino la suplencia de nutrientes por la placenta cesa abruptamente. La alta tasa de crecimiento del neonato prematuro y las enfermedades que puede presentar llevan a un recambio proteico alto con remodelación y acreción neta, haciéndolo muy vulnerable a la administración inadecuada de nutrientes.

Cuando en el período postnatal inmediato se administran únicamente soluciones dextrosadas y se mantiene reposo intestinal, el recién nacido no tiene otra opción que hacer catabolismo de sus reservas proteicas, encontrando una pérdida de aproximadamente 1% de las reservas endógenas de proteína por día.

La investigación básica y estudios clínicos no comparativos o inapropiadamente controlados (fase 1) sugieren que el estado catabólico de los primeros días del pretérmino se puede prevenir mediante la administración de dosis altas de aminoácidos inclusive administrando cantidades relativamente bajas de calorías. La administración de aminoácidos aumemntaría la síntesis de glutatión intracelular, potente antioxidante que contrarresta los efectos de los radicales libres de oxígeno. Se ha propuesto la administración de por lo menos 3g/kg/d de proteínas en el primer día, cantidad que es similar a lo que recibiría en la vida fetal entre el segundo y tercer trimestre de gestación. El requerimiento mínimo de energía para un crecimiento adecuado sería de 90 kcal/kg/d. También hay evidencia proveniente de investigación básica y de estudios clínicos piloto, no comparativos o inadecuadamente controlados que sugiere que la administración temprana de aminoácidos no mejora la ganancia de peso y produce una elevada carga osmótica y de nitrógeno uréico, potencialmente deletéreos.

Igualmente existe controversia sobre si los aminoácidos pueden usarse como recurso energético. En respuesta a ésta situación se ha argumentado que la administración temprana de lípidos, adicional a carbohidratos, podría ser benéfica con su alto contenido calórico, favoreciendo la liberación de calorías que pueden ser empleadas en la acreción de proteínas, además de que previene la depleción de ácidos grasos esenciales, fundamentales en el desarrollo cerebral. Sin embargo hay dudas sobre la capacidad

de metabolizar grandes cantidades de lípidos en el prematuro extremo, ya que al inicio del tercer trimestre de gestación el feto sólo recibe pequeñas cantidades de éstos nutrientes. Otros conceptos como incremento de sepsis, sangrado o lesión pulmonar se han argumentado, sin encontrar evidencia de efectos positivos o negativos en la administración temprana (primer día) vs tardía de lípidos en el crecimiento somático.

Es factible sin embargo, que la administración concomitante de carbohidratos, lípidos y proteínas favorezca el metabolismo de unos y otros resultando en una mayor ganancia ponderal con sus efectos benéficos a largo plazo como son neurodesarrollo adecuado y probablemente menor vulnerabilidad a infecciones por déficit inmunológico resultante de desnutrición.

5.3.1.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se realizó una búsqueda inicial en Cochrane usando el término"Parenteral nutrition AND preterm infant"resultando 17 títulos, de los cuales se consideraron 2 como pertinentes para esta pregunta; "*Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition"(1) y "Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants (Review)".* El primero sin embargo era un protocolo por lo que no se incluyo para las recomendaciones de la guía. El segundo metaanálisis (2) se incluyó en el análisis haciendo la anotación que hacía referencia a la introducción temprana de lípidos más no de aminoácidos y los desenlaces medidos no son los que se buscan con la pregunta.

En la primera búsqueda en donde se limitó a metanálisis que fuesen de utilidad se encontró en PubMed un metaanálisis (2), el cual hacía mención del uso de lípidos en recién nacidos, una vez evaluado se consideró que sería de utilidad por lo que cumplía con los criterios de selección. Considerando que el metaanálisis era publicado en el 2005, pero solo incluía estudios publicados hasta el 2004, se realizó en PubMed una búsqueda de estudios aleatorizados publicados en fechas posteriores y que pudieran servir como actualización del metaanálisis, sin encontrar ninguno que cumpliera con los criterios de selección.

Posteriormente en la búsqueda de estudios primarios (estudios aleatorizados) en PubMed, se capturaron 557 títulos, se preseleccionaron 38, de los cuales 24 se descartaron al revisar los resúmenes. Los restantes 14 se revisaron los artículos completos y de estos se excluyeron 6. Finalmente se escogieron 8 estudios como útiles para responder la pregunta de interés y es de ellos en que se basan las recomendaciones.

Para responder lo referente a el aporte temprano de lípidos se utilizó la información obtenida del metaanálisis "*Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants"(2).*

Sólo se encontraron dos estudios experimentales (3;4), el primero comparó iniciación temprana (12 horas de nacido) de NPT incluyendo aminoácidos iv (0.5 g/Kg) y progresión a ritmo moderado hasta 3-3.5 g/Kg/día versus iniciación tardía (después del 3er día) en prematuros enfermos y de muy bajo peso al nacer. No hubo diferencias en mortalidad o morbilidad, pero en los supervivientes del grupo expuesto a NPT temprana los pesos y tallas al término y al egreso fueron significativamente mejores. El segundo experimento no evaluó efectividad sino seguridad. Comparó un régimen agresivo temprano (iniciación en el primed día de NTP con 3-3.5g/Kg de aminoácidos) contra un manejo gradual (similar al propuesto en el estudio previamente mencionado) y no encontró exceso de acidosis metabólica ni colestasis en los niños del régimen agresivo. Los demás estudios son observacionales, del formato de "mejoramiento de calidad" donde se hacen comparaciones entre cohortes históricas antes y después de cambios en las prácticas de alimentación en URN en Estados Unidos. Estos estudios (de muy baja calidad metodológica) muestran que el uso de aminoácidos de manera temprana, inmediatamente al nacer, e iniciando a una dosis de 3 g/Kg/día, incrementan significativamente la acreción de proteinas lo que lleva a un balance nitrogenado positivo, de la misma manera en los dos estudio se evaluaron posibles efectos secundarios del uso de dosis elevadas de proteínas, no encontrando efectos secundarios considerando esto como una práctica segura y bien tolerada por los recién nacidos prematuros.

Los estudios evidencian que el uso agresivo de proteínas en el primer día de vida se encuentra asociado significativamente a una mayor ganancia de peso, un incremento mayor en la talla y del perímetro cefálico e igualmente se encuentra asociado a una recuperación más pronta del peso al nacer. Es importante anotar que los estudios de (5;6) utilizan controles históricos.

De los cuatro, el estudio de (7) realizado en 122 recién nacidos, es el único que encontró que no existe un beneficio (no estadísticamente significativo) en la mejoría del crecimiento neonatal, aunque refiere que la incidencia de morbilidades secundarias es similar en ambos grupos.

Hay evidencia que la nutrición parenteral temprana tenga un efecto positivo en el crecimiento a corto plazo, no hay evidencia que soporte que esta práctica tenga un efecto a largo plazo

5.3.1.7. Requisitos estructurales

Para llevar a cabo las recomendaciones se requieren los equipos básicos de una unidad de cuidados neonatales para la administración de nutrición parenteral.

5.3.1.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de una nutrición parenteral agresiva en cuanto a una rápida ganancia de peso, altos niveles de componentes sanguíneos, mayor síntesis hormonal y enzimática y una mejor presión oncótica parecen los riesgos de un aumento de los nitrogenados en sangre y la acidosis metabólica.

5.3.1.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los expertos no anticipan encontrar discrepancias entre sus valores y preferencias y los de los pacientes.

5.3.1.10. Implicaciones sobre los recursos

La totalidad de las URN que atiendan prematuros de muy bajo y extremadamente bajo peso al nacer, en los que se anticipa demoras en la iniciación de alimentación enteral, deben estar en capacidad de administrar NPT y monitorizar metabólicamente a estos pacientes. En principio esta capacidad debe existir en todas las unidades de cuidados intensivos neonatales.

5.3.1.11. Vigencia de la recomendación

Está programada la realización de un meta-análisis Cochrane sobre NPT temprana agresiva, con elevadas dosis de aminoácidos. Se debe revisar la recomendación tan pronto como se pulique el meta-análisis.

5.3.1.12. Recomendaciones para investigación

Hay ausencia casi total de experimentos aleatorios de buena calidad que examinen la efectividad y seguridad de la NPT agresiva en el prematuro. Se sugiere realizar experimentos multicéntricos con suficiente poder, centrados en desenlaces relevantes (mortalidad, morbilidad, crecimiento y desarrollo) y seguimiento prolongado.

5.3.1.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN prematuros libres de restricción extrauterina del crecimiento (llegan a término con pesos >percentil 10).

5.3.1.14. Referencias

(1) Trivedi A, Sinn J. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;(10).

(2) Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD005256.
(3) Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997 July;77(1):F4-11.
(4) Jadhav P, Parimi PS, Kalhan SC. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2007 July;31(4):278-83.
(5) Maggio L, Cota F, Gallini F, Lauriola V, Zecca C, Romagnoli C. Effects of high versus standard early protein intake on growth of extremely low birth weight infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007 January;44(1):124-9.
(6) Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. J Perinatol 2009 June;29(6):428-32.
(7) Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2007 December;120(6):1286-96.

5.3.2. *Pregunta 10*

5.3.2.1. Pregunta

¿En el recién nacido prematuro en quien esté indicado diferir la alimentación enteral nutritiva y está recibiendo nutrición parenteral adecuada (usualmente menores de 1500 g de peso al nacer o con menos de 32 semanas de edad gestacional), el inicio de alimentación enteral trófica comparado con reposo intestinal se asocia con una reducción en el tiempo en que se una alimentación enteral completa sin aumentar el riesgo de mortalidad ni las complicaciones?

5.3.2.2. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia directa de que la alimentación trófica con volúmenes pequeños de calostro o leche materna reduzca el tiempo necesario para alcanzar una alimentación enteral completa. Los estudios evaluados utilizan principalmente fórmulas lácteas para prematuros y cantidades variables de leche humana. Estos estudios no muestran ni excluyen ventajas de la alimentación trófica frente al ayuno, pero tampoco evidencian aumento de ri esgos o complicaciones.

5.3.2.3. Recomendación

10. Se recomienda que en los neonatos con muy bajo peso al nacer (menos de 1500 g) o muy prematuros (menos de 32 semanas de gestación) se inicie de manera temprana una alimentación enteral trófica con calostro de la madre. Hay evidencia de que la alimentación enteral trófica no incrementa riesgos y complicaciones, y es muy probable que la administración de calostro tenga efectos beneficiosos.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Bajo ⊕⊖⊖

5.3.2.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al clínico a cargo del prematuro sobre decisiones relacionadas con ayuno y alimentación trófica.

5.3.2.5. Fundamentación

El temor a la Enterocolitis necrosante (ECN) ha llevado a retardar el inicio de la nutrición enteral en especial en los pretérmino de muy bajo peso. En el mismo tiempo el ayuno prolongado en los prematuros causa catabolismo y desaceleración en el crecimiento con atrofia de la mucosa intestinal, disfunción digestivo-absortiva, déficit inmunológico y aumento de respuesta inflamatoria.

Volúmenes tan pequeños como 12 cc/k/d por 6 días incrementan en forma significativa niveles de enteroglucagón, gastrina y polipéptido inhibidor gástrico, al igual que motilina. En el mismo tiempo la mejor motilidad intestinal generada disminuye el sobrecrecimiento bacteriano y la estasis en el intestino que puede contribuir a la ECN. En los años 80 Lucas y cols. introducen el término de nutrición enteral mínima (pequeños volúmenes de alimentación enteral que podrían proporcionar beneficios). Se ha empleado volumen de menos de 25 cc/k/d de leche humana o fórmula que aportan alrededor de 1-20 kcal/k/d, comenzando entre el día 1 y 7 de vida. Estos volúmenes pequeños proporcionan un efecto estimulador del tracto gastrointestinal sin tener mayor efecto en la nutrición. Con la administración de alimentación trófica se intenta estimular y mantener funciones digestivas, absortivas, inmunológicas y neuroendocrinas del tracto gastrointestinal sin buscar mayor efecto nutritivo, que en éste momento lo asumiría lo proporcionado por la nutrición parenteral total (NPT). Generalmente se inicia una nutrición enteral mínima por 5-10 días antes de establecer una nutrición más agresiva. La leche materna ofrece como alimentación enteral mínima más ventajas sobre todo en proteger contra la infección y evitar alergias y ECN. El diluir la fórmula o la leche no ejerce igual efecto en estimular la motilidad intestinal.

El reposo intestinal y la alimentación enteral tardía pueden disminuir la adaptación funcional del sistema gastrointestinal y prolongar la necesidad de nutrición parenteral con todos los riesgos que ésta acarrea: infección, atrofia de la mucosa intestinal, daño hepático, colestasis y osteomalacia, entre otros. La incorporación tardía de la alimentación enteral da lugar a varios días de retraso en el establecimiento de la nutrición enteral total. Basado en lo anterior, se recomienda reducir el tiempo de exposición a la nutrición parenteral procurando obtener el máximo aporte enteral en el menor tiempo posible.

Se sabe que la leche materna contiene numerosos factores de crecimiento y péptidos incluyendo factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, insulina, lactoferrina y polipéptido relacionado con el factor B2 transformador de crecimiento (TGFB2). De éstos, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) es responsable de la mayoría de efectos tróficos de la misma. La presencia de numerosos factores de crecimiento en la leche materna sugiere que después del nacimiento éstas sustancias podrian ejercer la función trófica que tenían los factores de crecimiento del líquido amniótico. En animales estudios experimentales han demostrado que el EGF aumenta en la mucosa intestinal la proliferación de las células de las criptas así como también incide en una serie de funciones como las actividades enzimáticas del borde de cepillo de las vellosidades, la absorción de glucosa y electrolitos y la biosíntesis de lípidos en el intestino. Los efectos de los factores de crecimiento se dan gracias a mecanismos autocrinos, paracrinos, endocrinos y yuxtacrinos.

5.3.2.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Debido a que no se encontraron guías de práctica clínica que respondieran la pregunta de interés. Se procedió a hacer una búsqueda de metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados. De la búsqueda en Cochrane con los términos "*enteral feeding"* se obtuvieron 44 títulos, de los cuales al ser revisados, solo dos eran potencialmente útiles para responder la pregunta; (1;2).

De la búsqueda de EMBASE se obtuvieron 206 títulos de los cuales solo cinco después de la revisión por el equipo metodológico se consideraron pertinentes para responder la pregunta de interés. De estos cinco, tres eran metaanálisis de Cochrane, dos de los cuales ya se habian encontrado antes (1-3). La revisión Bombell (2) era una actualización del meta-análisis de Tyson, 2005 (3); la otra revisión (Morgan 2011) (1) hacía referencia a la introducción progresiva de la alimentación por lo que se relaciona con otra pregunta de la guía.

El estudio clínico de Berseth, 2003 (4) no se incluyó en el análisis pues es previo al último meta-análisis y fue excluido de la revisión (2) por que no compara nutrición trófica con reposo intestinal, sino que compara alimentación temprana con volúmenes constantes versus alimentación temprana con

incremento diario de volúmenes. El estudio clínico de Troche B 1995 (5) fue incluido en meta-análisis Cochrane (Bombell 2009) por lo que no se analizó por separado.

De la misma manera se procedió a realizar la búsqueda en PubMed que mostró 98 referencias de las cuales, se eligieron ocho. De estas, al revisar los resúmenes, cuatro no contestaban la pregunta planteada; tres ya estaban incluidos en meta-análisis de Cochrane y uno fue excluido de este.

La revisión sistematica (2) utilizada para la elaboración de la recomendación evaluó nueve estudios con un total de 754 recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Los autores no encontraron evidencia que la nutrición trófica afectara la tolerancia alimentaria o las tasas de crecimiento en estos recién nacidos. El metaanálisis no detectó una diferencia significativa en la incidencia de enterocolitis necrosante RR: 1.07 (95% IC: 0.67, 1.70).

Los autores concluyen que la evidencia disponible no puede excluir los beneficios o los efectos adversos relacionados con la nutricón trófica y es insuficiente para proponer una práctica clínica.
No hay evidencia suficiente que muestre que la nutrición trófica en recién nacidos prematuros disminuya la mortalidad, riesgo de sepsis o la enterocolitis necrosante. Tampoco hay evidencia que exponga los riesgos de esta práctica.

5.3.2.7. Requisitos estructurales

Ninguno

5.3.2.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Si bien no hay evidencia empírica en prematuros de que la nutrición enteral trófica mejore la tolerancia alimentaria, la maduración gastrointestinal y disminuya la frecuencia de hiperbilirrubinemia tampoco se incrementa el riesgo de de enterocolitis necrosante. El uso trófico de leche materna o calostro (que no ha sido adecuadamente evaluado en estudios controlados) no aumenta riesgos y podría acelerar la maduración enteral. Evidencia indirecta pero de buena calidad sugiere que va a promover y mantener la lactancia materna.

5.3.2.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia y personal de salud están de acuerdo con la recomendación propuesta.

5.3.2.10. Implicaciones sobre los recursos

Educación y entrenamiento del personal de salud y padres sobre la nutrición enteral trófica.

5.3.2.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido.

5.3.2.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna.

5.3.2.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros con peso menor de 1500 g y nutrición parenteral en quienes se inicia calostro por vía enteral al tiempo con la NPT.

5.3.2.14. Referencias

(1) Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD001970.

(2) Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2009;(3):CD000504.

(3) Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD000504.

(4) Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2003 March;111(3):529-34.

(5) Troche B, Harvey-Wilkes K, Engle WD, Nielsen HC, Frantz ID, III, Mitchell ML et al. Early minimal feedings promote growth in critically ill premature infants. Biol Neonate 1995;67(3):172-81.

5.3.3. Pregunta 11

5.3.3.1. Pregunta

En el recién nacido prematuro en quien se inicia alimentación enteral, ¿cual es la estrategia de progresión de la alimentación enteral mas efectiva (menor tiempo para alcanzar para alimentación

enteral completa) y segura (tolerabilidad, no incremento de riesgo de mortalidad ni complicaciones como enterocolitis necrosante)?

5.3.3.2. Respuesta basada en evidencia

Hay evidencia de que la progresión rápida en el volumen administrado por vía enteral (incrementos de alrededor de 30 ml/Kg/día) no afecta la tolerancia enteral, no incrementa el riesgo de enterocolitis necrosante ni la mortalidad por todas las causas, y sí disminuye el tiempo necesario para alcanzar una alimentación enteral completa. No hay suficiente evidencia en el subgrupo de los prematuros con pesos menores de 1200 g.

5.3.3.3. Recomendación

11.A. El recién nacido prematuro sano cercano al término (con peso mayor de 1500 g al nacer) DEBE iniciar lactancia materna tan pronto como sea posible.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

11.B. En el recién nacido prematuro en quien ya se completa la fase de alimentación trófica (primeros 3 a 5 días), se recomienda hacer una progresión rápida de la alimentación enteral (25-30 cc/Kg/d) para alcanzar más rápidamente una alimentación enteral completa sin incrementar problemas de tolerancia ni el riesgo de enterocolitis necrosante. La evidencia en los menores de 1200 g es insuficiente, por lo que en este subgrupo se recomienda hacer incrementos moderados (15-20 ml/Kg/día).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

Los expertos que desarrollan la recomendación sugieren el siguiente esquema como guía para la elaboración de protocolos de progresión de alimentación enteral en prematuros:

ESQUEMA	Cantidad	Duración	Frecuencia de Administración
<1000 g	inicio al 2° día		
AEM*	10cc/k/d	por 5 a7 días	c/6hrs
Incremento	10-20cc/k/d		c/2hrs
1001-1200 g	inicio al 2° día		
AEM	20cc/k/d	por 5 días	c/6hrs
Incrementos	20-30cc/k/d		c/2hrs
1201-1500 g	inicio al 2° día		
AEM	20cc/k/d	por 5 días	c/6hrs
Incrementos	30cc/k/d		c/3hrs
1501-2000 g	inicio al 1er día		
AEM			
I fase	20-25cc/k/d	por 3 días	c/6hrs
II fase	20-25cc/k/d	por 2 días	c/3hrs
Incrementos	30-40cc/k/d		c/3hrs

**AEM Alimentación enteral mínima*

5.3.3.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Acosejar a los pediatras y neonatólogos a cargo de la formulación y supervisión de alimentación enteral en prematuros acerca de la manera más efectiva y segura de hacer la progresión de la alimentación enteral.

5.3.3.5. Fundamentación

Existe preocupación respecto a que la alimentación precoz (primeras 24 horas), con progresión rápida puede dar lugar a la intolerancia alimentaria o a enterocolitis necrosante (ECN) y que el exceso de algunos nutrientes pueden tener efectos tóxicos.

El aumento de los volúmenes de alimentación diaria se ha relacionado con el desarrollo de la ECN pero existe controversia. En unos estudios los niños con ECN tienen antecedentes de haber recibido una nutrición enteral con un aumento mayor de 20 ml / kg/d. Por el contrario otros estudios han demostrado que el aumento rápido de la alimentación enteral (30- 50 cc/kg) en los recién nacidos con bajo peso al nacer, fue mejor que el aumento lento (20 cc/kg) para lograr la recuperación de peso y alimentación sin sonda. No hubo diferencias en la incidencia de ECN entre los dos grupos.

Además el incremento lento de la alimentación podría retrasar el establecimiento de una alimentación enteral completa y por lo tanto, se asociaría con morbilidades metabólicas e infecciosas secundarias a la exposición prolongada a la nutrición parenteral.

No solamente la información sobre la seguridad de las diferentes velocidades de incremento de la alimentación es conflictiva sino además los estudios no suelen hacer distinción entre el tipo de leche utilizada para iniciar la alimentación entérale (que sea trófica o nutritiva): leche humana o fórmula artificial, cuando se sabe que el vaciamiento gastrointestinal y la tolerancia son diferentes según la leche.

Como regla general se acepta que incrementos de hasta 20 ml/kg/día son seguros con cualquier tipo de leche, si no aparecen signos de intolerancia y que con leche de madre se puede incrementar hasta 30 ml/kg/día en recién nacidos pretérmino estables, para alcanzar más rápidamente la alimentación entérale completa.

5.3.3.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

En la primera búsqueda en donde se limitó a guías de práctica y revisiones sistemáticas, que fuesen de utilidad se encontraron dos metaanálisis que pudiesen responder la pregunta. El primero (1) , evaluó la incidencia de enterocolitis necrosante al comparar el efecto de demorar por más de cuatro días postnatales la introducción de la nutrición enteral versus una introducción temprana y progresiva de la vía oral; por lo que no se consideró pertinente para responder la pregunta. El segundo, de los mismos autores (2), comparaba avances lentos versus rápidos en la alimentación enteral y su asociación con enterocolitis necrosante. Fue en este metaanálisis en que se basó la recomendación. Considerando que el metaanálisis fue publicado en el 2011, y solo incluyó estudios publicados hasta el 2010, se realizó en PubMed (ver anexo) una búsqueda de estudios aleatorizados publicados en fechas posteriores y que pudieran servir como actualización del metaanálisis, sin encontrar ninguno que cumpliera con los criterios de selección.

El metaanálisis incluido en la revisión fue evaluado por dos miembros del grupo metodológico utilizando la herramienta SIGN. Luego de esa evaluación se consideró que la calidad era adecuada y que era de utilidad para poder responder a la pregunta.

El metaanálisis (2) se basó en cuatro estudios con 496 pacientes, unos pocos pacientes tenían extremado bajo peso al nacer o restricción del crecimiento. Los estudios definieron un incremento diario lento como 15 a 20 ml/kg y un incremento rápido como 30 a 35ml/kg. El metaanálisis mostró que los incrementos lentos de la vía oral en recién nacidos menores de 2000g no protegían contra el

riesgo de enterocolitis necrosante (RR: 0.91, 95% IC: 0.47 a 1.75) o disminuían la mortalidad por todas las causas (RR: 1.43, 95%cIC 0.78 a 2.61). Los recién nacidos que tuvieron avances lentos de nutrición tardaron un tiempo significativamente más largo para recuperar su peso al nacer (Diferencia de medias: 2 a 6 días) y para establecer una nutrición enteral completa (Diferencia de medias: 2 a 5 días)

Un análisis de subgrupos realizado en esta revisión (2) basado en solo dos estudios con 153 pacientes reportó que los incrementos lentos de la vía oral en recién nacidos menores de 2000 g no disminuyeron de manera significativa, el riesgo de intolerancia alimentaria.

5.3.3.7. Requisitos estructurales

Ninguno

5.3.3.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de una progression rápida de la nutrición enteral en recien nacidos prematuros como la disminucion de morbilidad metabólica e infecciosa al disminuir el tiempo de nutricion parenteral supera el riesgo de enterocolitis necrosante, el cual no fue demostrado en la literatura.

5.3.3.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los expertos no anticipan encontrar discrepancias entre sus valores y preferencias y los de los pacientes.

5.3.3.10. Implicaciones Sobre Los Recursos

La recomendacion require de entrenamiento y disponibilidad del personal de salud para proveer un adecuado regimen de alimentación de los recién nacidos.

5.3.3.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido

5.3.3.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.3.3.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros que alcanza nutrición enteral total a la semana de vida.

5.3.3.14. Referencias

(1) Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD001970.

(2) Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD001241.

5.3.4. Pregunta 12

5.3.4.1. Pregunta

En el recién nacido prematuro en quien se inicia alimentación enteral, ¿cual es la estrategia de alimentación enteral mas efectiva (crecimiento y desarrollo) y segura (tolerabilidad, no incremento de riesgo de mortalidad ni complicaciones como enterocolitis necrosante), fórmula láctea para prematuros o leche materna?

5.3.4.2. Respuesta basada en evidencia

La alimentación enteral con leche materna se asocia con mejor tolerabilidad y menor riesgo de ECN o de cirugía por ECN. La velocidad de ganancia de peso es mayor con fórmulas lácteas para prematuros, pero no hay evidencia de mejor talla o perímetro cefálico. La fortificación o suplementación de la leche materna mejora la tasa de ganancia de peso (se discute en otra recomendación)

5.3.4.3. Recomendación

12. Se recomienda iniciar la alimentación del recién nacido prematuro con leche humana de su propia madre (preferiblemente el calostro), principalmente para disminuir el riesgo de enterocolitis necrosante.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.3.4.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al clínico que decide sobre la alimentación enteral (trófica o no) iniciada con leche materna vs la fórmula para prematuros en la toma de decisiones informada, en diferentes nivels de complejidad de atención.

5.3.4.5. Fundamentación

Los principales factores de riesgo modificables de la enterocolitis necrosante (ECN) en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) están relacionados con las prácticas de alimentación enteral.

Papel protector de la leche materna en la enterocolitis necrotizante

Uno de los impactos más importantes de la leche materna en los recién nacidos prematuros es la mejoria de la defensa del anfitrión. Debido a que la producción de IgG específica se retrasa en los recién nacidos prematuros, el 33% de los recién nacidos bajo peso al nacer tienen hipogammaglobulinemia sustancial. La administración de leche materna no procesada (recién obtenida de la propia madre) preserva las propiedades inmunológicas y prebióticas de la leche materna y podría proteger a este prematuro funcionalmente inmunodeficiente. Las madres expuestas a sus bebés por contacto de piel a piel pueden también hacer anticuerpos específicos a patógenos nosocomiales.

La leche materna es una fuente importante de bacterias comensales, mutualistas o probióticas para el intestino infantil. Entre las bacterias predominantes destacan diversas especies de estafilococos, estreptococos y bacterias lácticas. Por tanto, este fluido representa uno de los factores clave en el desarrollo de la microbiota intestinal infantil. El número de especies que coexisten en la leche de una mujer sana suele ser bajo, hecho que explicaría por qué la microbiota intestinal de los lactantes está compuesta por un reducido espectro de especies y por qué el desarrollo de una microbiota más diversa coincide con el inicio del destete. Las bacterias de la leche podrían desempeñar un papel importante en la prevención de enfermedades infecciosas y en la maduración del sistema inmunitario. Algunos estudios recientes indican que al menos una parte de las bacterias comensales existentes en la leche podrían proceder de la microbiota intestinal materna y accederían a la glándula mamaria a través de la ruta enteromamaria.

La leche materna también contiene otros factores, incluyendo lactoferrina, lisozima, oligosacáridos, citoquinas, enzimas, factores de crecimiento, nucleótidos y componentes celulares, que pueden ser importantes en defensa del anfitrión.

5.3.4.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se realizó una búsqueda inicial en Cochrane usando el término "formula milk and preterm" resultando 22 títulos, de los cuales se consideraron dos como pertinentes para esta pregunta; *"Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants"* (1) y *"Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants"(2)*. Después de la evaluación de los resúmenes solo uno resultó potencialmente útil para responder la pregunta de interés (1).

El metaanálisis (2) no obtuvo evidencia de estudios clínicos aleatorizados que compararan alimentación con leche de fórmula y lactancia materna propia, por lo que no hubo un análisis del desenlace de interés que era ECN.

Se consideró pertinente basar la información en el metaanálisis (1); teniendo en cuenta que la información no era directa puesto que se evaluaba la alimentación con leche de fórmula comparado con la leche materna de banco y esto puede alterar la composición de la misma o bien puede tratarse de leche materna madura y las propiedades son diferentes a la de una madre conun recién nacido pretérmino.

Para la actualización de este metaanálisis se procedió a hacer una búsqueda de estudios clínicos.
De la búsqueda en PubMed, se capturaron 344 títulos en total; se escogieron 13 como potencialmente útiles para responder la pregunta de interés. De estos, dos fueron los metaanálisis encontrados (1;2) previamente; seis eran literatura cruzada entre las tres búsquedas y cinco fueron evaluados (3-7). Dos de ellos eran estudios de casos y controles (6;7) y no median el desenlace de interés o buscaron otros factores asociados que podían confundir la asociación entre el desenlace y la exposición. El estudio (3) no estaba incluido en el metaanálisis escogido previamente (1) y se utilizó como actualización de este aunque los resultados no cambiaron la dirección del efecto. En el metaanálisis (4) se identificaron problemas metodológicos, además incluía los mismos estudios que la revisión de Cochrane (1) excepto de dos estudios e incluyo otros dos que excluye Cochrane (uno por ser estudio observacional y el otro por tener ausencia del reporte del estudio).

Los estudios muestran un efecto protector con la alimentación con leche materna, ya sea propia o leche materna de banco comparada con la fórmula de leche de vaca para el desarrollo de enterocolitis necrosante, y complicaciones como la cirugía por ECN. Así mismo hay evidencia para que hay una mayor ganancia de peso a corto plazo y recuperación del peso al nacer con la alimentación con fórmula estándar de leche de vaca comparada con la leche materna propia o de banco; efecto que no se evidenció con el crecimiento longitudinal ni el crecimiento cefálico.

El metaanálisis (1) seleccionado, se basó en ocho estudios que compararon la alimentación con leche de formula con la leche humana de donante en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. Estos, demostraron un amento en la tasa crecimiento a corto plazo con el uso de la leche de formula; sinembargo no se evidenció algún efecto en las tasas de crecimiento o desarrollo neurológico a largo plazo.

Los autores evidenciaron en el metaanálisis un aumento estadisticamente significativo en las tasas de enterocolitis necrosante en el grupo de recién nacidos alimentados con leche de formula (RR: 2.5 95%IC 1.2 a 5.1) NNHD 33 (95% 17 a 100)

No hay evidencia que indique un menor riesgo neurológico o menor mortalidad con el uso de fórmula de leche de vaca comparado con leche materna propia o de banco. Es importante hacer claridad que la leche humana donante no tiene las mismas propiedades que la leche recién extraida pues ha sido procesada y susbeneficios nutricionales e inmunológicos se ven alterados; de la misma manera en Colombia no existe la infraestructura de los bancos de leche para poder proveer esta alternativa.

5.3.4.7. Requisitos estructurales

Unidad de Recién Nacidos abierta, que facilite y no restrinja el acceso de la madre al recién nacido.

5.3.4.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la alimentación con leche humana como la prevención de la enterocolitis necrosante de manera significativa, supera el riesgo o el bajo efecto de una baja ganancia de peso a corto plazo cuando se compara con la alimentacion con leche de fórmula.

5.3.4.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia y participantes, están de acuerdo con la recomendación y reiteran la importancia del entrenamiento de las madres en la técnica de lactancia, el manejo del recién nacido prematuro y en resaltar los beneficios de la lactancia materna.

5.3.4.10. Implicaciones Sobre Los Recursos

Es claramente más benéfico y más económico proveer una alimentación con leche materna que con leche de fórmula

5.3.4.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido

5.3.4.12. Recomendaciones para investigación

Es importante hacer una comparación en recién nacidos prematuros alimentados con leche de formula versus leche maternal fortificada, evaluando desenlaces a largo plazo, desarrollo neurológico y efectos adversos.

5.3.4.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros con alimentación enteral u oral sin leche materna al egreso de la URN (la meta es cercana a 0).

5.3.4.14. Requisitos estructurales

Ninguno

5.3.4.15. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la alimentación con leche humana como la prevención de la enterocolitis necrosante de manera significativa, supera el riesgo o el bajo efecto de una ganancia de peso a corto plazo cuando se compara con la alimentacion con leche de formula.

5.3.4.16. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia y participantes, están de acuerdo con la recomendación y reiteran la importancia del entrenamiento de las madres en la técnica de lactancia, el manejo del recién nacido prematuro y en resaltar los beneficios de la lactancia materna.

5.3.4.17. Implicaciones Sobre Los Recursos

Es claramente más benéfico y más económico proveer una alimentación con leche materna que con leche de fórmula

5.3.4.18. Vigencia de la recomendación

Indefinido

5.3.4.19. Recomendaciones para investigación

Es importante hacer una comparación en recién nacidos prematuros alimentados con leche de formula versus leche maternal fortificada, evaluando desenlaces a largo plazo, desarrollo neurológico y efectos adversos.

5.3.4.20. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros con alimentación enteral u oral sin leche materna al egreso de la URN (la meta es cercana a 0).

5.3.4.21. Referencias

(1) Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD002971.

(2) Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD002972.

(3) Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawoger R, Kiechl-Kohlendorfer U et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. J Pediatr 2010 April;156(4):562-7.

(4) Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007 May;92(3):F169-F175.

(5) Contreras-Lemus J, Flores-Huerta S, Cisneros-Silva I, Orozco-Vigueras H, Hernandez-Gutierrez J, Fernandez-Morales J et al. [Morbidity reduction in preterm newborns fed with milk of their own mothers]. Bol Med Hosp Infant Mex 1992 October;49(10):671-7.

(6) Thompson A, Bizzarro M, Yu S, Diefenbach K, Simpson BJ, Moss RL. Risk factors for necrotizing enterocolitis totalis: a case-control study. J Perinatol 2011 November;31(11):730-8.

(7) Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, McGuire W. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009 March;94(2):F120-F123.

5.3.5. Pregunta 13

5.3.5.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros, el inicio de la estimulación de la succión (incluyendo succión no nutritiva) antes de la semana 34 comparado con inicio luego de la semana 34 se asocia con mayor éxito de la lactancia materna exclusiva y estancia hospitalaria más corta?

5.3.5.2. Respuesta basada en evidencia

La estimulación de la succión iniciada tempranamente (antes de la semana 33 o 34) se asocia a estancia hospitalaria más corta, una mejor transición de la alimentación enteral con sonda a una alimentación enteral completa; y no se evidenciaron efectos adversos a corto plazo. La succión no nutritiva y la estimulación oral que se inician antes de la semana 34 en el recién nacido pretérmino, se asocian con mayores tasas de lactancia materna tanto a corto plazo (en el momento del alta) como a los 3 y 6 meses de edad corregida.

5.3.5.3. Recomendación

13. Se recomienda iniciar la succión (succión no nutritiva) en el recién nacido prematuro, desde el inicio de la estimulación del apego (contacto madre-hijo, cargarlo en posición canguro) antes de la semana 34, para estimular la maduración de la succión y favorecer el establecimiento y mantenimiento de la lactancia materna.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderado ⊕⊕⊖

5.3.5.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al clínico en la decisión sobre iniciar o no estimulación temprana de succión no nutritiva.

5.3.5.5. Fundamentación

Se ha demostrado que los primeros componentes de la succión se presentan en la vida intrauterina entre las siete y ocho semanas de edad posteriores a la concepción. Los reflejos oral y nauseoso aparecen entre las 12 y las 16 semanas y el reflejo de succión aparece aproximadamente a las 24 semanas. La succión y la deglución se presentan desde las 28 semanas, aunque no parecen alcanzar una completa coordinación hasta las 32 a 34 semanas. Sin embargo es un tema de controversia

No existen criterios universalmente establecidos para cuando la succión no nutritiva y la alimentación oral por succión nutritiva para recién nacidos prematuros se debe comenzar. Como resultado, existe una gran variabilidad en la edad gestacional del inicio de la alimentación oral entre las unidades de cuidados intensivos y los países. Los comportamientos orales como la succión no nutritiva y la "rotación" pueden estar presentes en algunos niños a partir de las 28 semanas de edad gestacional. Por ejemplo, en un estudio de 71 niños nacidos prematuros (nacidos entre 27 y 36 semanas de gestación), la rotación (identificar la areola y el pezón) se presento a las 28 semanas de edad gestacional y la succión nutritiva a 31 semanas de gestación. La lactancia materna se inicio entre 28 y 36 semanas de edad gestacional (Singleton)

Se considera que la succión en los lactantes prematuros refleja el grado de maduración y organización neuroconductual. Desde el punto de vista clínico, la habilidad para alimentarse depende de una coordinación entre la succión, la deglución y la respiración. En lactantes prematuros de menos de 32 semanas de gestación, es habitual que esta habilidad no sea lo suficientemente efectiva como para mantener una alimentación completa por vía oral. Mientras tanto, los lactantes son alimentados con sonda hasta que estén lo suficientemente maduros como para alimentarse directamente del seno o del biberón.

La succión no nutritiva se utiliza durante esta administración por sonda y durante esta transición, y puede volver más corto el periodo entre la alimentación por sonda y la lactancia materna o la alimentación con biberón en lactantes prematuros. Además ayuda a una mejor digestión de la alimentación enteral.

La succión de un pecho vacío, durante las sesiones de apego canguro por ejemplo, promueve esta succión no nutritiva mientras que proporciona la estimulación del pezón materno táctil y la unión que puede aumentar la producción de leche. Las madres pueden usar estas oportunidades para observar el comportamiento de su bebé y realizar un seguimiento del desarrollo de las habilidades orales de su bebe, como una indicación de la preparación para la alimentación oral.

El amamantamiento se inicia con la colocación del bebé en el pecho después de que la madre se extrae leche. Aunque el bebé se llevará a las proximidades de la mama, no se debe tratar de colocar la "posición" boca del bebé y las encías en el pezón y la areola. En cambio, lamer y succionar la punta del pezón es todo lo que se espera durante estas sesiones iniciales. Cuando la madre no está disponible, la succión no nutritiva de un chupo es recomendable para los recién nacidos prematuros.

El patrón de la succión no nutritiva es similar a la succión nutritiva, pero la succión y la pausa son más breves y la frecuencia de la succión es más rápido (2 frente a una succión /seg. respectivamente). La succión no nutritiva madura antes que la succión nutritiva, reduce el estrés y promueve la ganancia de peso y la maduración digestiva y el crecimiento. Sin embargo, no se ha demostrado que aumente la secreción de hormonas gastrointestinales, como la gastrina, insulina, motilina, o factor de crecimiento-I como la insulina (IGF-I).

No hay intervención específica que haya sido desarrollada para mejorar la coordinación de la succión y la deglución con la respiración, necesarios para lograr una lactancia materna directa exitosa. Un enfoque general es optimizar el estado del bebé, la postura, el tono, la succión no nutritiva y la organización del comportamiento. La estimulación externa puede ser útil.

5.3.5.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Debido a que no se encontraron guías de práctica clínica que respondieran la pregunta de interés. Se procedió a hacer una búsqueda de metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados. De la búsqueda en Cochrane con los términos "*Non-nutritive sucking"* se obtuvieron seis títulos, de los cuales al ser revisados, solo uno era potencialmente útil para responder la pregunta; "*Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants"* (1). El metaanálisis incluyó 21 estudios, de los cuales 15 eran estudios clínicos aleatorizados que incluyeron recién nacidos prematuros. Los estudios evaluaron desenlaces como ganancia de peso, estancia hospitalaria, transición de alimentación por sonda a enteral, frecuencia cardiaca y otros desenlaces clínicos. Debido a la ausencia de información para el desenlace de éxito en la lactancia materna, se continuó con la búsqueda de literatura. Para el desenlace de ganancia de peso se extrajo la información de esta revisión.

El metaanálisis (1) demostró una disminución significativa en la estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros a quienes se les inicio succión no nutritiva (DM (días): -7.15 95% IC: -12.60 a -1.70), así mismo se observó un efecto positivo en la transición de la alimentación con sonda a alimentación con tetero. Sin embargo no mostró algún otro beneficio clínico como ganancia de peso (DM (g/día): 1.57 95%IC -0.37 a 3.50), ingesta energética, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, tiempo de tránsito intestinal o edad para alcanzar la alimentación enteral completa (DM (días): -1.70 95%IC: -46.06 a 42.66) con la implementación de la succión no nutritiva.

De la búsqueda de EMBASE se obtuvieron 21 títulos con los términos *non nutritive sucking AND prematurity"* de los cuales solo cuatro parecían poder responder la pregunta de interés (2-5); dos de estos (3;4) eran una versión pasadas de la revisión ya mencionada; otro (2) estaba incluido en esta revisión y por último (5) es un metaanálisis que incluyó ocho estudio clínicos que hacían succión no nutritiva a los recién nacidos prematuros y evaluaban la respuesta a la succión, el vaciamiento gástrico, la ganancia de peso y el tiempo de alta hospitalaria. Los ocho estudios incluidos en este metaanálisis son los mismos que incluyo la revisión de Cochrane (4) y no difieren en los resultados y conclusiones. Así mismo, con los términos *"preterm infant AND sucking"* se obtuvieron 49 referencias de las que se seleccionaron seis inicialmente, de los cuales dos eran literatura cruzada, otro evaluaba la succión en niños a término y pretérmino, y no en menores de 33 semanas (Rocha A.D 2011). Otros dos estudios (Isaacson 2006 y HedbergNyqvist 1999) tampoco se refieren a la succión en recién nacidos con edad gestacional de menos de 33 semanas; y por último se descartó una revisión literaria (Jones 1999)

De la misma manera se procedió a realizar la búsqueda en PubMed que mostró 82 referencias de las cuales, se eligieron 18 inicialmente; sin embargo al hacer una lectura crítica, se eligieron cuatro como potencialmente útiles para responder la pregunta de interés. Los demás se descartaron por

metodología del estudio (observacionales, revisión de la literatura, cartas al editor), por ser literatura cruzada con la búsqueda anterior o por estar ya incluidos en el metaanálisis (1). De estas, al revisar los resúmenes, sólo se tuvo en cuenta un estudio aleatorizado controlado de buena calidad (6).

El estudio (6), buscaba determinar la influencia del inicio de succión no nutritiva en los recién nacidos entre 26 y 32 semanas, en la lactancia materna, evaluando su frecuencia (%) al momento del alta, a los 3 meses y a los 6 meses de edad. Se encontró que el 61.5% de los recién nacidos que recibían succión no nutritiva recibían lactancia materna en el momento del alta, con una diferencia significativa frente al grupo que no recibía succión no nutritiva (76% vs 47%), a los 3 meses (47% vs 18%) y a los 6 meses (27% vs. 10%) ($p < 0.05$). Concluyendo así que la succión No nutritiva puede contribuir al proceso de lactancia materna en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

La evidencia reporta un claro beneficio en cuanto al menor tiempo de estancia hospitalaria de recién nacidos prematuros que recibieron succión no nutritiva con chupo, antes, durante o después de la alimentación enteral con sonda naso/orogástrica. En cuanto a la ganancia de peso, no hay diferencias estadísticas ni clínicas que esta intervención provea una mayor ganancia de peso en los recién nacidos prematuros.

Se observaron otros beneficios clínicos como una mejor transición de la alimentación enteral con sonda a una alimentación enteral completa; y no se evidenciaron efectos adversos a corto plazo con la succión no nutritiva.

La succión no nutritiva que se inicia antes de la semana 33- 34 en el recién nacido pretérmino, así como la estimulación oral, tienen influencia en el desarrollo e inicio posterior de la lactancia materna. Puede contribuir al proceso de lactancia materna tanto a corto plazo (en el momento del alta) así como a los 3 y 6 meses de edad corregida.

Con esta evidencia se sugiere implementar programas de estimulación en las unidades de cuidado intensivo neonatal, como intervenciones que van a promover la lactancia materna en esta población.

La evidencia reporta que esta práctica reduce la estancia hospitalaria del recién nacido prematuro y de manera indirecta, al favorecer la maduración y tolerancia, el crecimiento somático del recién nacido prematuro podría incrementarse.

5.3.5.7. Requisitos estructurales

Ninguno

5.3.5.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

No hay riesgos demostrados con la implementacion de la succion no nutritiva en recién nacidos prematuros, por lo que los beneficios son superiors y soportan la implementación de esta práctica.

5.3.5.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia están deacuerdo con la recomendación planteada.

5.3.5.10. Implicaciones sobre los recursos

Para iniciar una succión no nutritiva, se require de entrenamiento y educación de la madre y del personal de salud.

5.3.5.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido

5.3.5.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.3.5.13. Indicadores De Adherencia Sugeridos

Proporción de prematuros que tienen succión efectiva a la semana 34 de edad gestacional

5.3.5.14. Referencias

(1) Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD001071.

(2) Pickler RH, Reyna BA. Effects of non-nutritive sucking on nutritive sucking, breathing, and behavior during bottle feedings of preterm infants. Adv Neonatal Care 2004 August;4(4):226-34.

(3) Pinelli J, Symington A. How rewarding can a pacifier be? A systematic review of nonnutritive sucking in preterm infants. Neonatal Netw 2000 December;19(8):41-8.

(4) Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001;(3):CD001071.

(5) Premji SS, Paes B. Gastrointestinal function and growth in premature infants: is non-nutritive sucking vital? J Perinatol 2000 January;20(1):46-53.

(6) Pimenta HP, Moreira ME, Rocha AD, Gomes Jr SC, Pinto LW, Lucena SL. Effects of non-nutritive sucking and oral stimulation on breastfeeding rates for preterm, low birth weight infants: a randomized clinical trial. J Pediatr (Rio J) 2008 September;84(5):423-7.

5.3.6. *Pregunta 14*

5.3.6.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros que no recibe alimentación materna directa (succión directa del pezón) o alimentación materna parcial (parte directamente del seno y el resto por otros medios) la administración de leche con biberón disminuye el éxito de la lactancia materna parcial o exclusiva al egreso y durante los primeros 6 meses de edad cronológica?

5.3.6.2. Respuesta basada en evidencia

La suplementación de la lactancia materna con leche en vaso parece asociarse con una proporción mayor de lactancia materna exclusiva o parcial al momento del egreso hospitalario. La información sobre otras variables proviene de evidencia gravemente afectada por sesgo de contaminación, que la hace no interpretable.

Una revisión sistemática (1) sugiere que la alimentación con vaso no incrementa la proporción de lactancia exclusiva o parcial más allá del egreso, y se asocia con un incremento promedio de 10 días en la estancia hospitalaria. El estudio que contribuye con la mayor cantidad de evidencia para todos los desenlaces de interés (2), es realizado por el mismo autor de la revisión sistemática. Es el único que reporta la proporción de lactancia exclusiva al egreso, a tres y seis meses de edad, tiempo hasta alimentación oral completa y duración de hospitalización; El estudio de Collins está gravemente afectado por sesgo de contaminación: 85 de los 151 niños asignados a suplementación con vaso recibieron biberón, mientras que solo uno de los 152 asignados a biberón recibió suplementación con vaso. El estimativo de duración de hospitalización proviene solamente de este estudio gravemente sesgado.

En síntesis, las estimaciones de proporción de lactancia a 3 y 6 meses y de la duración de hospitalización basadas en este metanálisis no son confiables, y debido al tipo de sesgo (contaminación por uso de biberón de más del 60% de los sujetos asignados a recibir suplementación con vaso) se puede afirmar que se subestima sistemáticamente el efecto protector del uso del vaso sobre lactancia y duración de hospitalización.

5.3.6.3. Recomendación

14A. Se recomienda NO utilizar el biberón con chupo como técnica para la alimentación del recién nacido prematuro antes de haber instaurado la lactancia materna.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

14B. Se recomienda que el recién nacido prematuro que recibe alimentación enteral por sonda o gavaje, reciba estimulación por succión no nutritiva directamente del seno de su madre y haga una transición directa a succión nutritiva.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja. ⊖⊖⊖ Opinión de expertos

14C. En caso de no ser posible la lactancia materna, se recomienda hacer uso de otras técnicas como el vaso o la jeringa.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Bajo ⊕⊖⊖

5.3.6.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Determinar el efecto de la alimentación trófica temprana versus un período similar de ayuno enteral sobre la tolerancia a la alimentación, el crecimiento y el desarrollo, y la incidencia de mortalidad y morbilidad neonatal (enterocolitis necrosante, infección, colestasis por NTP prolongada) en los neonatos prematuros.

5.3.6.5. Fundamentación

La alimentación con leche materna exclusiva en el prematuro constituye un gran desafío ya que estos neonatos habitualmente ingresan a una unidad de recién nacidos y muchas veces sus madres se encuentran hospitalizadas, incluso requiriendo monitoreo continuo en unidades de cuidado intensivo lo cual dificulta el inicio de la lactancia materna en cuanto a la producción de leche materna y administración al recién nacido prematuro.

La alimentación por vía oral segura y con éxito para el recién nacido prematuro depende de la madurez de la succión, la deglución y la respiración, y de su coordinación con el fin de minimizar la desaturación de oxígeno, apnea, bradicardia y / o aspiración, y mejorar la eficiencia de la alimentación.

La leche materna proporciona una nutrición óptima a los neonatos prematuros y la manera ideal para que éstos reciban la leche materna es mediante inicialmente la alimentación por sonda mientras madura su succión y luego la succión directa de la mama. La mejor manera de suministrar la leche materna sin interferir con el éxito de la lactancia materna directa sigue siendo tener la disponibilidad permanente 24 horas de la madre para iniciar la succión no nutritiva al seno de la madre y luego pasar de la alimentación con sonda directamente a la succión al seno, parcialmente y luego totalmente.

Pero muchas unidades tienen restringidos los horarios de visitas y de lactancia para las madres y por necesidad se expone tempranamente el niño prematuro a la alimentación con chupo y según los expertos eso podría contribuir a la falla en la lactancia materna directa con succión al alta de la unidad y luego en casa.

Actualmente hay una variedad de formas mediante las cuales los neonatos pueden recibir la alimentación oral: 1) las sondas oro o nasogástricas mientras exista la succión y no hay ninguna justificación en prolongar su uso para evitar el uso de los chupos ya que no permiten el desarrollo normal de la coordinación succión deglución y respiración 2) los tradicionales teteros con chupo y más recientemente, 3) la alimentación con taza o jeringa que se ha convertido en una práctica popular en muchas salas de recién nacidos como transición de la alimentación por sonda a la alimentación por seno en un intento por mejorar las tazas de lactancia materna a la salida de la unidad.

Con el mismo fin de incrementar las prácticas de lactancia materna, durante la década de los 90 la Organización Mundial de la Salud, la UNICEF y la Iniciativa Hospitales Amigos del Niño desalientan el uso del chupo y la alimentación con biberón por interferir negativamente en la lactancia materna . La utilización del chupo y su impacto en el inicio y duración de la lactancia materna han sido analizados en diversos países: Inglaterra, Brasil, Suecia, Nueva Zelanda y los Estados Unidos de América. Estos estudios, de tipo observacionales, evidenciaron que la utilización del chupo disminuye la duración de la lactancia materna antes del destete, y disminuye el inicio de la lactancia en las unidades neonatales.

Las dos teorías principales que explican el impacto negativo del chupo en la lactancia materna son la teoría de la "confusión con el pezón" y la teoría de la "disminución del tiempo de succión". La disminución del tiempo de succión en el pecho de la madre ocasiona una disminución en la producción de leche, lo que conduce a un destete precoz . La confusión del pezón está basada en el hecho que el niño tiene que comprimir el chupo para extraer la leche mientras que la extracción de la leche del seno está basada en una técnica diferente que consiste en aspiración y presión negativa provocada por la lengua.

Recientemente apareció en el mercado un chupo cuyo funcionamiento se asimila a la extracción de leche del seno. Solamente aspirando y creando una presión negativa el niño logra extraer la leche. No hay evidencias por ahora que el uso de este chupo permite obtener tasas más alta de lactancia materna exclusiva al alta de la unidad neonatal.

Es por todo lo anterior que se considera relevante la realización de esta búsqueda con el fin de aclarar si la alimentación con chupo comparada con otras técnicas de alimentación se asocia realmente se asocia con unas tasas más bajas de lactancia materna exclusiva al alta del hospital y luego en los primeros 6 meses de edad corregida.

Con el fin de incrementar las prácticas de lactancia materna, la Organización Mundial de la Salud y la UNIEF desalientan el uso del chupo y la alimentación con biberón en las unidades neonatales. No insistiremos suficiente que la unidad abierta 24 horas a las madres es la mejor solución para lograr una lactancia materna exitosa a la salida de la unidad neonatal.

La administración complementaria por vía oral con sistemas alternativos al biberón ha demostrado mejorar las tasas de alimentación directa al pecho en el momento del alta hospitalaria. En nuestro medio hay poco hábito de uso del vasito en las unidades neonatales,aunque correctamente utilizado – posición incorporada del neonato y evitar verter la leche del vaso en la boca – ha demostrado seguridad y eficacia. Sin embargo requiere un cierto entrenamiento del personal, de los padres y tiempo .

Una alternativa a veces mejor aceptada en nuestro entorno es el uso de jeringa, aunque tiene el inconveniente de ser un método más pasivo, que no precisa de la actividad de la lengua del neonato.No se observó ventaja alguna proporcionada por complementos administrados con vasito.
Teniendo en cuenta que el uso temprano de chupo puede estar asociado con una lactancia materna menos exitosa y que no es aconsejado por la OMS y UNICEF, el uso del chupo en el período neonatal debe ser limitado a determinadas situaciones (madre fallecida, madre que no amamanta).
En el niño amamantado el chupo solo se debe utilizar tiempo después de que la lactancia y la técnica de succión estén bien establecida.

5.3.6.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se inició con una búsqueda en Cochrane en la que se encontraron 22 títulos haciendo uso de los términos de "*Pacifiers or bottles*". De estos, después de una revisión por el equipo metodológico, solamente dos eran pertinentes para contestar la pregunta (1;3). La revisión de Flint (3), incluyó cuatro estudios ya incluidos en el metaanálisis anterior y los hallazgos son los mismos, por lo anterioror y por

ser una publicacion más reciente, se seleccionó como base para la recomendacion los datos de la revisión sistemática de Collins (1).

La revision(1) incluyó cinco estudios con 543 recién nacidos, cuatro estudios utilizaron vaso y solo uno utilizó sonda como estrategia de alimentacion cuando se requirió suplementar la lactancia materna. El metaanálisis evidenció una alta heterogeneidad al incluir los cinco estudios, posiblemente debida a la gran diferencia entre sonda y vaso que no pueden ser agrupados como una clase de intervención.

Se consideró para esta revisión solamente el reporte de los datos agregados de los cuatro estudios que compararon administración de alimentaciones suplementarias con vaso versus biberón, (469 sujetos), ya que el quinto estudio (Kliethermes) comparó gavaje contra biberón.

Dos de los estudios tienen muy serios inconvenientes, que no son adecuadamente valorados en la interpretación que hacen los autores de la revisión sistemática: el estudio de Collins, que aporta 303 de los sujetos totales de vaso versus biberón, tuvo una altísima proporción de contaminación de intervenciones: en 85 de los 151 sujetos asignados a vaso hubo uso de biberón, lo cual distorsiona gravemente sus estimaciones de efecto, como se explica en detalle más adelante. Es necesario anotar que el autor principal del metanálisis que hace caso omiso de este grave sesgo de contaminación, es el mismo autor principal del estudio . Adicionalmente, el estudio de Gilks que contribuye a estimar la proporción de lactancia al egreso, reporta que independientemente del uso de vaso o biberón, 14 de 57 madres manifestaron al egreso su deseo de no administrar leche materna, lo cual genera sesgo adicional en contra de encontrar cualquier diferencia en lactancia.

En el caso del estudio de Collins, esta proporción de contaminación de mas del 50% claramente sesga los resultados hacia no diferencia y es equivalente en sus efectos al sesgo de mala clasificación no diferencial de la exposición en estudios observacionales analíticos. Los resultados sobre efectividad (preservación de lactancia exclusiva o parcial) no son interpretables pero con seguridad ofrecen una subestimación del potencial efecto protector.

El metanálsis reporta que la alimentación con vaso protegió significativamente la lactancia exclusiva al egreso, el RR fue 0.75 (95%IC: 0.61 a 0.91) lactancia parcial o no lactancia versusu lactancia exlcusiva (a pesar del sesgo de contaminación operando en contra).

La evaluación de frecuencia de lactancia a los 3 meses se basó en Collins (peso en la estimación metanalítica del 63%) y Rocha a los 3 meses, con diferencia no estadísticamente significativa en favor de vaso. Este dato de nuevo está afectado por el grave sesgo de contaminación del estudio de Collins. La

frecuencia de lactancia exclusiva a 6 meses solo fue reportada en Collins, lo que hace aún mas inválida la estimación de efecto reportada.

Del mismo modo, las estimaciones del tiempo hasta alcanzar alimentación oral completa y de egreso hospitalario están sesgada en contra de uso de vaso. Esta última además solo se reportó en el estudio de Collins por lo cual es claro que es la más gravemente afectada por la severa contaminación de la intervención experimental.

El metanálisis también reporta que la estancia hospitalaria se incrementó en promedio 10 días (95% IC: 3.87 a 16.29) en los que fueron asignados a suplementación con vaso, y además se reporto una pobre satisfacción por parte de los padres y el personal de salud al usar este método. La información sobre egreso hospitalario y satisfacción con el método viene exclusivamente del estudio de Collins, que debido a su grave sesgo de contaminación es no interpretable. El reporte de pobre satisfacción con la técnica no coincide con la experiencia local amplia de los expertos participantes en la guía (seguimiento de más de 12000 niños prematuros en el programa Madre Canguro Integral, en Bogotá, desde 1997).

Debido a que la revisión de Collins es del año 2008, se hizo una búsqueda sistemática para la actualización de la evidencia.

En la base de datos PubMed se corrió una búsqueda con los términos *"bottle feeding AND infant, premature"* y se límito por *clinical queries*. Los estudios clínicos se limitaron por "Therapy/Narrow[filter]" y por los últmios seis años (2006- 2012); se obtuvierón ocho referencias, de las cuales al revisarlas por título y resumen, ninguna de ellas se consideró pertinente ya que no contaban con la metodología necesaria para el análisis, los desenlaces no eran de interés o la intervención no era la que se buscaba con la pregunta.

Así mismo, con estos términos en *clinical queries* se obtuvieron doce títulos clasificados como revisiones sistemáticas; que sin embargo después de la revisión por el equipo metodológico no cumplían con las características necesarias de una revisión sistemática o metaanálisis y no eran de utilidad para responder la pregunta.

Continuando con la actualización se buscó en la página de EMBASE con los términos señalados (ver anexo). Se encontraron 19 estudios, de los cuales al revisarlos cada uno, no se consideraron pertinentes o apropiados para responder la pregunta.

En síntesis, la suplementación con vaso de la alimentación materna aumenta la frecuencia de lactancia exclusiva al egreso. Los efectos sobre la lactancia materna a 3 y 6 meses y sobre la estancia hospitalaria

han sido evaluados por una revisión sistemática con estudios de muy pobre calidad, que no permiten hacer estimaciones confiables de efecto.

5.3.6.7. Requisitos estructurales

Unidad neonatal abierta, con acceso no restringido de la madre al recién nacido hospitalizado

5.3.6.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Para los expertos no hay duda de que los beneficios de omitir el chupo y favorecer la lactancia priman sobre la comodidad del personal de salud que debe alimentar a los niños con vaso o cuchara.

5.3.6.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los participantes están de acuerdo con la recomendación y afirman que debe haber cambios estruturales para poder permitir un acceso permanente a la madre a estar con el recién nacido y alimentarlo con leche materna sin tener que hacer uso de chupos innecesariamente.

5.3.6.10. Implicaciones sobre los recursos

Después de que la curva de entrenamiento del personal de enfermería se complete, hay evidencia local (hospitales con programa madre canguro) de que los tiempos de alimentación de los prematuros son similares a cuando se usa biberón, en resumen, no hay presión adicional sobre recurso humano. Adicionalmente, la participación activa de las madres en el cuidado intrahospitalario de sus prematuros (programas madre canguro) alivia la carga asistencial de enfermería, particularmente la alimentación oral con vaso.

5.3.6.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido.

5.3.6.12. Recomendaciones para investigación

Comparar el uso de teteros con el uso de vaso o sonda en la alimentacion del recién nacido prematuro.

5.3.6.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros alimentados con biberón (meta, cercana a 0)

5.3.6.14. Referencias

(1) Collins CT, Makrides M, Gillis J, McPhee AJ. Avoidance of bottles during the establishment of breast feeds in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD005252.

(2) Collins CT, Ryan P, Crowther CA, McPhee AJ, Paterson S, Hiller JE. Effect of bottles, cups, and dummies on breast feeding in preterm infants: a randomised controlled trial. BMJ 2004 July 24;329(7459):193-8.

(3) Flint A, New K, Davies MW. Cup feeding versus other forms of supplemental enteral feeding for newborn infants unable to fully breastfeed. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005092.

5.3.7. Preguntas 15 y 16

5.3.7.1. Pregunta 15

¿En recién nacidos prematuros, el uso de lactancia materna fortificada comparada con fórmula para prematuro permite igual ganancia de peso durante la etapa de crecimiento estable?

5.3.7.2. Respuesta basada en evidencia

La revisión sistemática de la literatura no identificó evidencia directa que contestara la pregunta. Evidencia indirecta (leche humana de donante a término no fortificada) sugiere que la leche humana podría ser insuficiente para sostener un crecimiento adecuado en los menores de 1500 g. Los contenidos de nutrientes y la densidad calórica de la leche humana, incluso prematura son mas bajos que los de las fórmulas lácteas para prematuros. Estas últimas se acercan más a los requerimientos nutricionales de los prematuros en fase de crecimiento estable que la leche humana (a término o prematura) no fortificada.

5.3.7.3. Pregunta 16

¿En recién nacidos prematuros, el uso de lactancia materna exclusiva comparada con lactancia materna fortificada es igualmente efectivo (brinda los nutrientes necesarios para un crecimiento estable, produce tasas de crecimiento similares) y seguro (riesgo de contaminación, ECN)?

5.3.7.4. Respuesta basada en evidencia

Un metaanálisis publicado en 2004 (1) y complementado por una actualización de la revisión hasta 2011 mostró que la fortificación de la leche humana (de donante) se asocia con tasas de ganancia de

peso y talla mayores, sin incremento aparente del riesgo de ECN. Con respecto al uso de leche materna de la propia madre, recientemente extraída, se evaluó un estudio observacional analítico realizado en Bogotá (2) (evaluación de regla de predicción Fundación Canguro, datos no publicados disponibles en www.kangaroo.javeriana.edu.co) que muestra que prematuros sanos con peso al nacer >1500 g pueden crecer adecuadamente con leche materna exclusiva (hasta un 54% de los niños). Los prematuros restantes son monitorizados cuidadosamente y si no alcanzan ganancias de peso de al menos 15g/Kg/día por 3 días consecutivos, se les suministra una suplementación con fórmula láctea para prematuros y la mayoría alcanza tasas de crecimiento satisfactorias y pesos mayores que el percentil 10 al llegar a término. En este centro se suplementa rutinariamente a los prematuros gemelares y a los nacidos con talla inferior a 44 cm (predice necesidad de suplementación mejor que el peso al nacer).

5.3.7.5. Recomendación Pregunta 15

15. Si se va a alimentar al recién nacido prematuro con leche de su propia madre, se recomienda que la leche materna de los recién nacidos con peso menor de 1500 g sea extraída y fortificada antes de su administración, para alcanzar una densidad calórica similar a la de la formulación láctea para prematuros.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖ (opinión de expertos)

5.3.7.6. Recomendación Pregunta 16

16A. En prematuros con peso menor de 1500 g al nacer que van a recibir leche materna de su propia madre, se recomienda fortificar la leche o suplementarla con fórmula para prematuros.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderado ⊕⊕⊖

16B. En prematuros con peso mayor de 1500 g. se recomienda la administración exclusiva de leche materna de su propia madre y se debe monitorizar la ganacia de peso. Si el niño gana 15 g./kg./día por tres días consecutivos, se debe continuar con lactancia exclusiva. Si no alcanza dicha meta, se recomienda fortificar la leche materna o suplementarla con fórmula para prematuros (alrededor del 30% de la ración diaria estimada) hasta llegar al término (40 semanas de edad gestacional).

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderado ⊕⊕⊖ (estudio observacional analítico realizado en Bogotá)

5.3.7.7. Alcance y objetivo de la recomendación

Apoyar a clínicos y encargados de soporte a lactancia (incluidos administradores de lactarios, bancos de leche, en URN) en las decisiones sobre escogencia de productos para alimentación enteral y oral del prematuro.

5.3.7.8. Fundamentación

El período de "crecimiento estable", empieza cuando se completa la transición (adaptación a la vida extrauterina) y se extiende hasta que el prematuro llega al término. Esta etapa equivale para el nacido prematuro al período de crecimiento intrauterino que hubiese ocurrido si el neonato hubiese podido llegar al término, y en el cual ya suele ser apropiado usar formas de alimentación enteral, predominantemente la vía oral.

Estos niños que completan la transición están en una etapa de su vida extrauterina en la que idealmente no solo deberían crecer al ritmo al que hubieran crecido si hubiesen continuado en el útero sino que deben empezar a recuperar las deficiencias acumuladas durante el período de transición. Los requerimientos nutricionales para este período han sido estimados basándose en las curvas de crecimiento intrauterino y en las tasas de acumulación de nutrientes aún cuando la tendencia actual es a tener también en cuenta los resultados de crecimiento y desarrollo a mediano y largo plazo.

En estos niños que ya exhiben una razonable estabilidad clínica y toleran la alimentación enteral y preferiblemente oral, los objetivos principales de la alimentación son a) la recuperación del crecimiento hasta alcanzar tamaños corporales adecuados para la edad corregida y b) la normalización de la composición corporal.

La alimentación exclusiva con leche humana no fortificada en niños con peso menor de 1500g, ha sido asociada con menores tasas de crecimiento y déficits nutricionales durante y posteriores a la hospitalización. Si se desea una tasa de crecimiento similar a la fetal, es decir de 15 g/k/d ésta meta no se logra con leche humana no fortificada. En general, si no se fortifica la leche, se encuentran menores niveles de nitrógeno uréico, albúmina sérica, proteínas totales y transtiretina entre otras. Disminuyen progresivamente niveles de fosforo y calcio y aumenta la fosfatasa alcalina teniendo como consecuencia disminución del crecimiento longitudinal.

El recién nacido de muy bajo peso o muy inmaduro sufre invariablemente en la unidad de recién nacido de un cierto grado de desnutrición, que no es ni fisiológica ni deseable, por lo que cualquier medida que la reduzca será buena siempre mientras no comprometa la salud del niño.

La meta nutricional principal sería alcanzar un patrón de crecimiento bien definido a corto plazo similar a las curvas de crecimiento intrauterino, evitar las infecciones nosocomiales y la enterocolitis necrosante (ECN) y obtener un desarrollo neurológico y físico óptimo tanto a corto como a largo plazo.

La leche materna prematura tiene un perfil óptimo de lípidos y aminoácidos, se digiere mejor y permite una buena absorción de grasas y proteínas. Produce una menor carga renal de solutos y tiene propiedades inmunológicas y probióticas deseables para el prematuro.
Los fortificantes de la leche materna son suplementos que, añadidos a la leche de la propia madre, aportan fundamentalmente, calcio, fósforo, proteínas y un aporte calórico extra.

Los beneficios a corto plazo de los fortificantes se han asociado con una mejoría en los parámetros somatométricos, el balance nitrogenado y el contenido mineral óseo, y aunque no hay evidencias de beneficios a largo plazo, en el momento actual se acepta la necesidad de su utilización.

Existe una falta de uniformidad en la práctica de la iniciación de los fortificantes, pero en general, su uso se recomienda en los RN < 32 semanas o RN <1.500g.

5.3.7.9. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Dado que no encontraron guías de práctica clínica que respondieran las preguntas de interés, se procedió a hacer una búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis (Ver estrateia de búsqueda en Anexo).

Para la primera pregunta, referente a la leche materna fortificada comparada con la leche de fórmula, se encontró un metaanálisis que se consideró podía responder la pregunta (3). Este metaanálisis incluyó dos estudios con 166 pacientes prematuros. Si bien se encontró una diferencia significativa en la disminución de los días en que se alcanzó el peso al nacer (MD: -2.0 IC95% -5.81 a 2.18), durante la revisión crítica se evidenció que los estudios administraron a los prematuros, leche proveniente de donantes, (leche de madres de recién nacidos a término), razón por la que no fue posible hacer la comparación de leche de fórmula versus leche materna prematura fortificada. Así mismo, solo uno de los estudios incluidos utilizó leche de donante fortificada. Por esto se consideró que el metaanálisis no era de utilidad.

Se realizó una búsqueda de experimentos clínicos que compararan las dos intervenciones de interés. En la búsqueda en PubMed, así como la de Embase se recuperaron tres artículos que al revisar el título y resúmen resultaron útiles, sin embargo al hacer una lectura crítica por el grupo metodológico se excluyeron por limitaciones metodológicas. (4-6).

El estudio de Schanler (4), es un estudio que a pesar de haber sido aleatorizado, tenia riesgo de sesgo pues la intervención no fue ciega y hasta el 21 % de los pacientes del grupo de leche de donante fue pasado, según criterio médico de poca ganancia de peso, a recibir leche de fórmula (lo que corrobora el inconveniente de no haber cegado la intervención). Igualmente, cuando se comparó el grupo que recibió leche de donante versus el que recibió leche de fórmula no se encontró diferencia significativa en los desenlaces buscados (sepsis tardía y ECN), que además no son los desenlaces considerados como críticos por el grupo temático de esta guía.

En el otro estudio (5), a los recién nacidos se les inició la vía oral a los 28 días de vida, práctica que va en contra de las recomendaciones de esta Guía, de la misma manera, solo el 9% de los pacientes recibieron predominantemente leche materna.

Por último el estudio (6) incluyó 107 recién nacidos pretérmino. Un grupo de pacientes recibió estimulo trófico por 14 días y otro grupo nada por ese tiempo y luego de esto se inicio la alimentación, esta práctica, como ya se dijo, no es concordante con los lineamientos y recomendaciones de esta guía.

Para la pregunta acerca de la lactancia materna exclusiva versus la lactancia materna fortificada, se hizo una primera búsqueda de metaanálisis, de la que se preseleccionó uno que podía ser de utilidad (1) , el cual una vez evaluado por el grupo metodológico se consideró que sería de utilidad por lo que cumplía con los criterios de selección. Este, evaluó el uso de la fortificación de la leche materna en recién nacidos prematuros.

El resultado de la revisión informa una mayor ganancia de peso (2.33g /Kg/día IC 95% 1.73 a 2.93), mayor diferencia en talla (0.12 cm/semana IC 95% 0.07 a 0.18) y en el perímetro cefálico (0.12 cm/semana IC 95% 0.07 a 0.16), cuando se comparan los pacientes en los cuales se adicionó fortificación con los que recibieron lactancia materna exclusiva.

El metaanálisis (1) reportó que el uso de leche materna fortificada es seguro pues no altera de manera significativa ni la intolerancia a la vía oral (RR 2.85 IC 95% [0.62, 13.08]) ni el riesgo de enterocolitis necrosante (RR 1.33 IC 95% [0.69, 2.54]).

Considerando que esta revisión (1) fue publicado en el 2004 y solo incluyó estudios publicados hasta el 2003, se realizó en PubMed (ver anexo) una búsqueda de estudios clínicos aleatorizados publicados en fechas posteriores y que pudieran servir como actualización del metaanálisis. Se encontraron tres estudios que podian ser incluidos en el metaanálisis por lo que se procedió a evaluarlos a fin de extraer

la información. De la misma manera se realizó la búsqueda en EMBASE encontrando cuatro artículos, tres eran los mismos de la búsqueda de PubMed y uno adicional que fue evaluado.

Al evaluar los cuatro experimentos clínicos que pudieran servir para confirmar o descartar estas asociaciones se descartaron dos de ellos por no considerarlos adecuados. El estudio (7) evaluó dos fortificadores comerciales por lo que no hay un grupo control con leche materna sola. Igualmente el estudio (8) evaluó dos aportes distintos de proteínas en la fortificación pero no hubo un grupo de comparación con leche materna.

El estudio de (9), encontró diferencias significativas en el grupo de leche fortificada con una mayor ganancia de talla (1.09 cm/semana vs. 0.87 cm/semana) del perímetro cefálico (1.02 cm/semana vs. 0.73 cm/semana) y del peso (15.1g/kg/día vs. 12.9 g/kg/día), hallazgos en la misma dirección reportó el estudio (10).

Finalmente se evaluó la política del programa madre canguro de Bogotá para alimentación oral del prematuro mayor de 1500 g. La fundamentación y la evidencia empírica que apoyan esta política forman parte de informes de investigación no publicados (disponibles según solicitud en www.kangaroo.javeriana.edu.co) y una síntesis de la evaluación y validación de la política (2). La evidencia observacional comparativa (cohorte analítica) muestra que prematuros sanos con peso al nacer >1500 g. Puede crecer adecuadamente con leche materna exclusiva (hasta un 54% de los niños) Los prematuros restantes son monitorizados cuidadosamente y si no alcanzan ganancias de peso de al menos 15g/Kg/día por 3 días consecutivos, se les suministra una suplementación con fórmula láctea para prematuros y la mayoría alcanza tasas de crecimiento satisfactorias y pesos mayores que el percentil 10 al llegar a término.

5.3.7.10. Requisitos estructurales

Ninguno

5.3.7.11. Consideraciones De Beneficios Y Riesgos

Los beneficios en el crecimiento somático, al alimentar al recién nacido prematuro especialmente los que tienen peso menor de 1500g, con leche materna fortificada son evidentes pues el aporte nutricional es similar al de la fórmula láctea sin que esto represente algún riesgo asociado como enterocolitis necrosante cuando se compara con la leche materna exclusiva.

5.3.7.12. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia están deacuerdo con la recomendación, consideran de gran importancia que el manejo que se de a los recién nacidos debe ser informado siempre a los familiares.

5.3.7.13. Implicaciones sobre los recursos

Se requiere de fortificadores para la leche materna, además de entrenaminto del personal de salud y de las madres de los recién nacidos prematuros.

5.3.7.14. Vigencia de la recomendación

Indefinido.

5.3.7.15. Recomendaciones para investigación

Comparar la alimentación con leche materna propia fortificada versus leche de fórmula para prematuros.

5.3.7.16. Indicadores De Adherencia Sugeridos

Proproción de prematuros mayores de 1500g de peso la nacer que llegan al término con lactancia materna exclusiva y peso mayor del percentil 10.

5.3.7.17. Referencias

(1) Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD000343.

(2) Ruiz JG, Charpak N, Figuero Z. Predictional need for supplementing breastfeeding in preterm infants under Kangaroo Mother Care. Acta Paediatr 2002;91(10):1130-4.

(3) Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD002971.

(4) Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. Pediatrics 2005 August;116(2):400-6.

(5) O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003 October;37(4):437-46.

(6) Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. Pediatrics 1999 June;103(6 Pt 1):1150-7.
(7) Berseth CL, Van Aerde JE, Gross S, Stolz SI, Harris CL, Hansen JW. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. Pediatrics 2004 December;114(6):e699-e706.
(8) Miller J, Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Stanford TE, Morris S et al. Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at <31 wk gestation: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2012 March;95(3):648-55.
(9) Martins EC, Krebs VL. Effects of the use of fortified raw maternal milk on very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J) 2009 March;85(2):157-62.
(10) Mukhopadhyay K, Narnag A, Mahajan R. Effect of human milk fortification in appropriate for gestation and small for gestation preterm babies: a randomized controlled trial. Indian Pediatr 2007 April;44(4):286-90.

5.3.8. Pregunta 17

5.3.8.1. Pregunta

En recién nacidos prematuros hospitalizados, ¿Cuál estándar de referencia debe utilizarse para evaluar el crecimiento y el desarrollo somático?

5.3.8.2. Respuesta basada en evidencia

Fenton publicó en 2003 un resumen meta-analítico de valores de referencia de crecimiento intrauterino y peso al nacer desde las 22 semanas de edad gestacional hasta el parto a término. Actualizó las curvas de Babson y Lubchenco con información de crecimiento intrauterino rigurosamente evaluado, de diferentes fuentes (Canadá –Kramer-, Suecia –Niklasson-, Australia –Beeby- y CDC de los EUA). Los datos del CDC incluyen cerca de 100000 de niños evaluados y esta cohorte es multiétnica y multirracial. Los otros estudios ofrecen cerca de 1'000.000 de sujetos adicionales para estimacioón de peso, y mas de 4000 son prematuros nacidos de 30 semans o menos. La tabla de referencia actualizada meta-analíticamente tiene buena bondad de ajuste cuando se compara con estadísticas vitales de tamaño al nacer de los registros del National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NICHD).

5.3.8.3. Recomendación

17. Para la evaluación del crecimiento somático del recién nacido prematuro se recomienda utilizar las curvas modificadas de Fenton, que incluye la valoración del peso, la talla y el perímetro cefálico y tiene valores de referencia discriminados por sexo y desde la semana 22 de gestación. Una vez el recién nacido alcance las 40 semanas de edad gestacional corregida, se recomienda el uso de las curvas de la Organización Mundial de la Salud.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.3.8.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Dar una herramienta a todos los profesionales quienes trabajan en las unidades neonatales en Colombia y especialmente los neonatologos y enfermeras para poder reportar las medidas antropométricas diarias en unas curvas estándares y así monitorear el crecimiento somático del recién nacido prematuro hospitalizado.

5.3.8.5. Fundamentación

El peso, la talla y el perímetro cefálico son generalmente consideradas como las medidas más importantes para evaluar un crecimiento y estado de nutrición normales.

Las mediciones antropométricas en los niños prematuros y/o de bajo peso al nacer cambian rápidamente durante sus primeros meses de vida extrauterina y esta velocidad de crecimiento depende sensiblemente de las condiciones del crecimiento *in útero,* del compromiso y gravedad del las patologías asociadas a la prematuridad y de las características del medio familiar a donde se integra el recién nacido.

También varía de acuerdo al tiempo y gravedad de las fases iniciales de adaptación a la vida extra uterina, instalación de la vía oral y secuelas neurológicas y nutricionales.

Los incrementos seriados del perímetro cefálico, talla y peso en cada fase permiten identificar si el crecimiento es simétrico o asimétrico, lo cual modifica sustancialmente su manejo y las expectativas de evolución somática a futuro. La antropometría debe ser un procedimiento de rutina en las unidades de cuidados neonatales, ya que permite la identificación de neonatos con mayor riesgo de morbi–mortalidad y de aquellos que pueden sufrir una afección en el estado de nutrición. (WHO, 1995)

La mayoría de los indicadores antropométricos deben ser comparados con tablas de una población de referencia con características similares a la población con que se está trabajando, para determinar

correctamente el diagnóstico del paciente. Ahora bien, las mediciones subsecuentes son de mayor valor, ya que permiten realizar curvas individualizadas de crecimiento.

En los recién nacidos prematuros las curvas utilizadas para seguir el crecimiento no han sido las ideadas para los niños hospitalizados, estas se han basado en las normas intrauterinas o en un pequeño número de recién nacidos prematuros.

5.3.8.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Algunos de los integrantes del grupo de expertos contactaron a la Dra. Fenton, autora de las curvas de valores de referencia de peso, talla y perímetro cefálico para uso en recién nacidos prematuros. La presente revisión de evidencia empírica sobre curvas y tablas con valores de referencia se basó en la bibliografía compilada por la Fundación Canguro y la revisión bibliográfica de la Dra. Fenton.

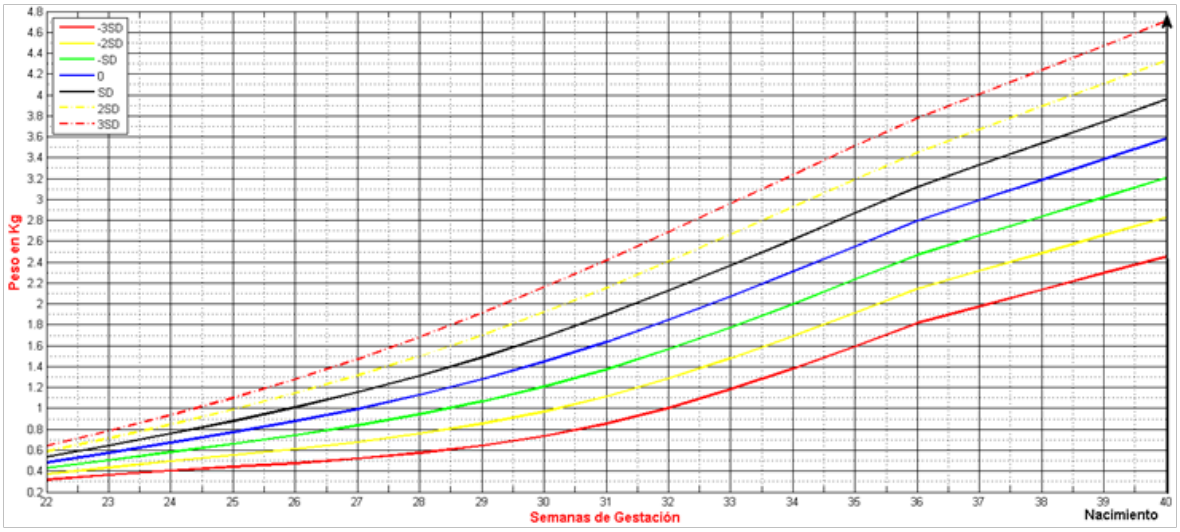
En 1963, Lubchenco y colaboradores (1) publicaron unas curvas de crecimiento intrauterino generadas a partir de recién nacidos norteamericanos entre 24 y 42 semanas de edad gestacional. Son las más conocidas y difundidas a nivel mundial, se realizaron en los años 60 en una población de Denver Colorado, a una altura de 1650 metros sobre el nivel del mar Estas curvas se han utilizado extensamente como parámetro de referencia tanto para la población norteamericana como para otras poblaciones a nivel mundial

Posteriormente, en 1967, Battaglia - Lubchenco (2) clasificaron a los RN según la relación entre su edad gestacional y su peso de nacimiento, como grande, adecuado o pequeño para su edad gestacional, los mismos parámetros que se utilizan actualmente para identificar a los grupos de mayor riesgo perinatal en cuanto a morbi-mortalidad. Los valores normales se consideran entre los percentiles 10 al 90, menor del percentil 10 se consideran pequeños y por encima del percentil 90 se consideran grandes para la edad gestacional. (2)

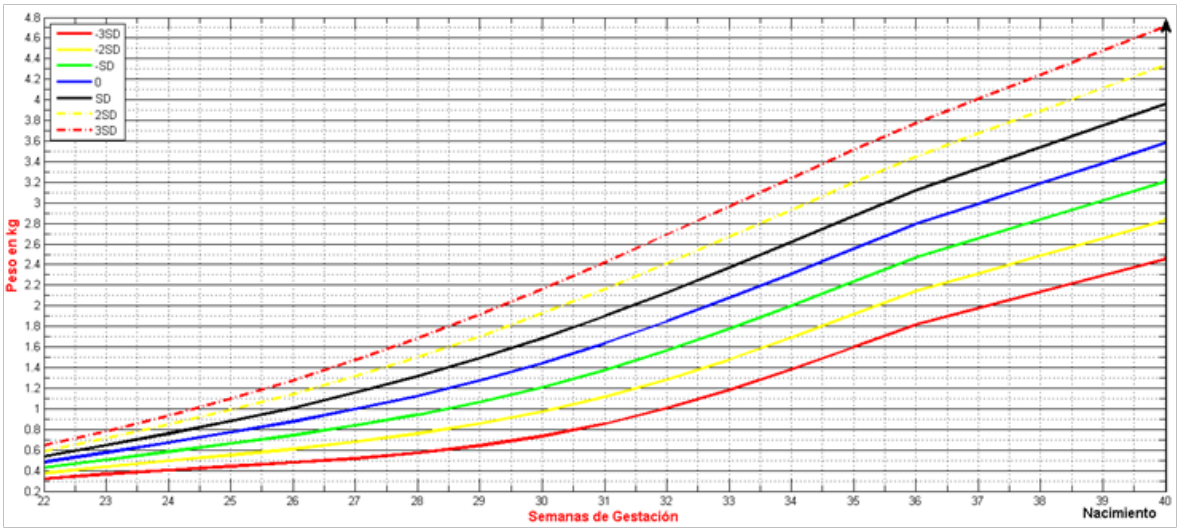
En 1976 Benda y Babson (3) establecen un nuevo gráfico de crecimiento intrauterino para los niños prematuros que se vuelve de uso general en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Sus limitaciones incluyen el pequeño tamaño de la muestra que proporciona baja confianza en los extremos de los datos, el comienzo a las 26 semanas y los incrementos del gráfico en intervalos de 500 gramos. Además la curva de Babson-Benda tiene la característica de ser la única que se diseñó exclusivamente en población blanca, en niños sanos y sin recibir algún tipo de soporte nutricional lo que la hace poco adecuada su uso para la población colombiana.

En 2003 Fenton (4) publicó curvas de crecimiento intrauterino apropiadas para el uso en recién nacidos prematuros nacidos a partir de las 22 semanas de edad gestacional. Las curvas incluyen valores de referencia hasta que los niños alcanzan las 50 semanas de edad postmenstrual (EPM), lo que equivale a una edad corregida de 10 semanas posnatales. Estas curvas pueden ser utilizadas en secuencia con las curvas de la OMS. Actualmente en muchas unidades de neonatología en el mundo, las curvas de Fenton tienen preferencia porque tienen mejor metodología e integran datos de diferentes tipos de poblaciones.

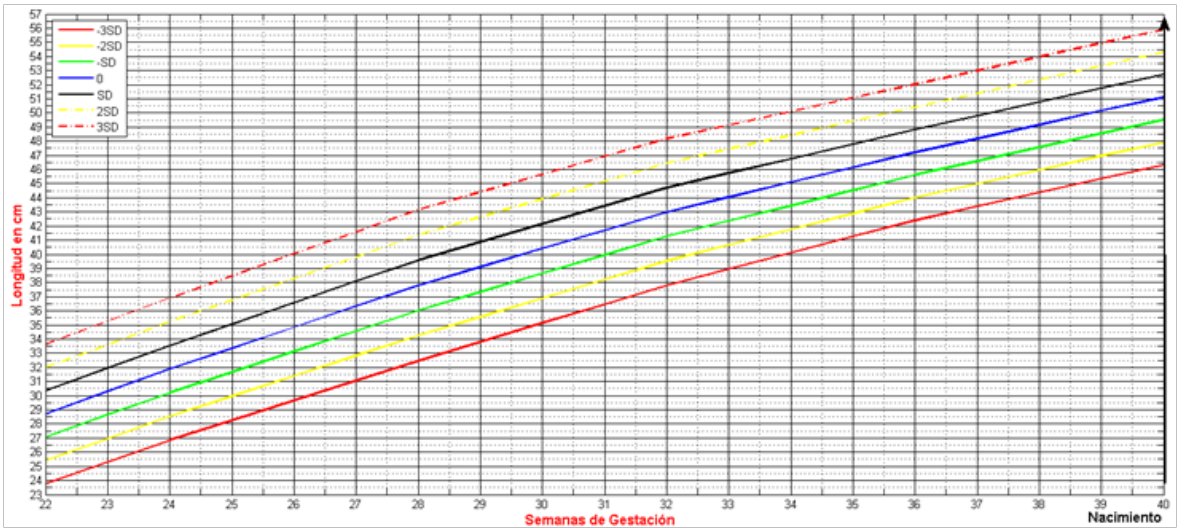
Peso niña



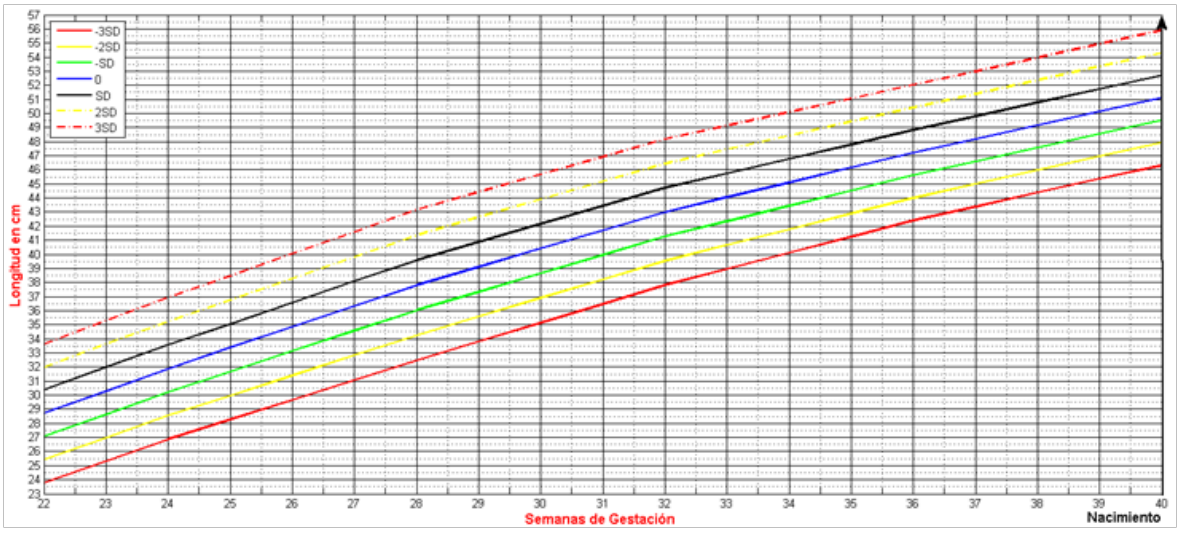
Peso niño



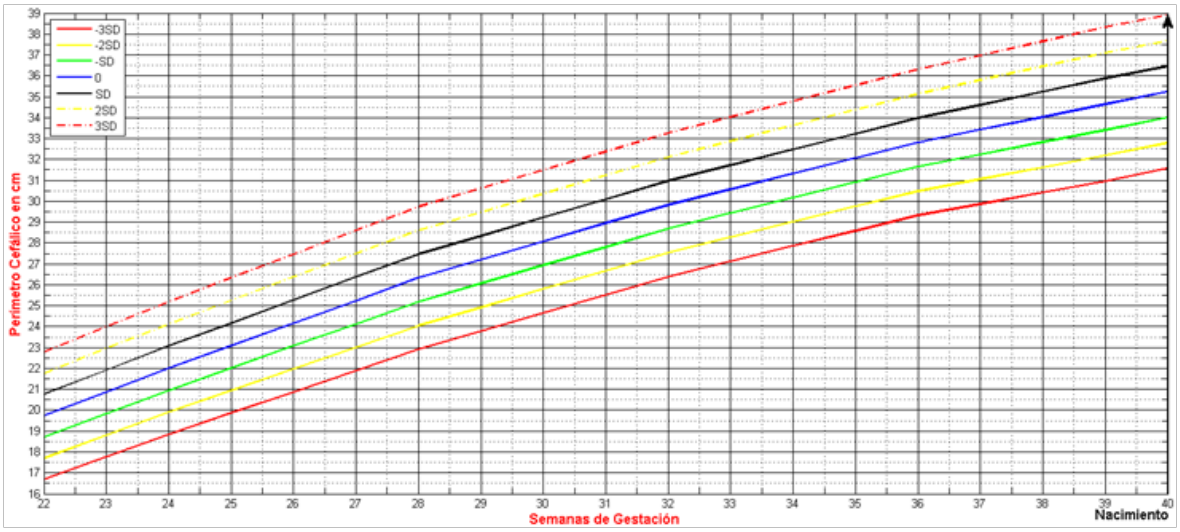
Talla niña



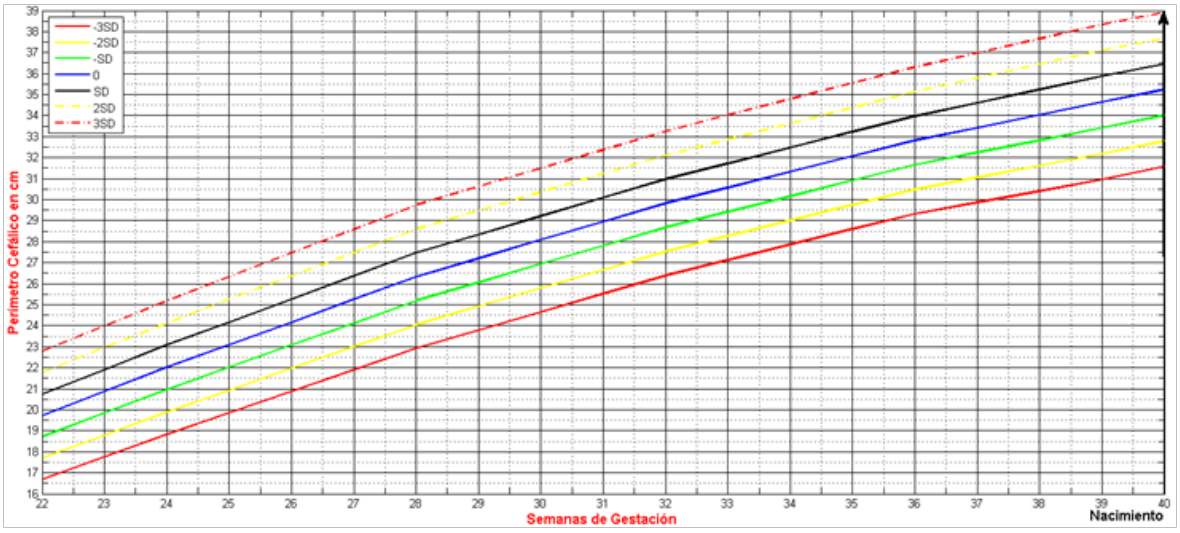
Talla niño



PC niña



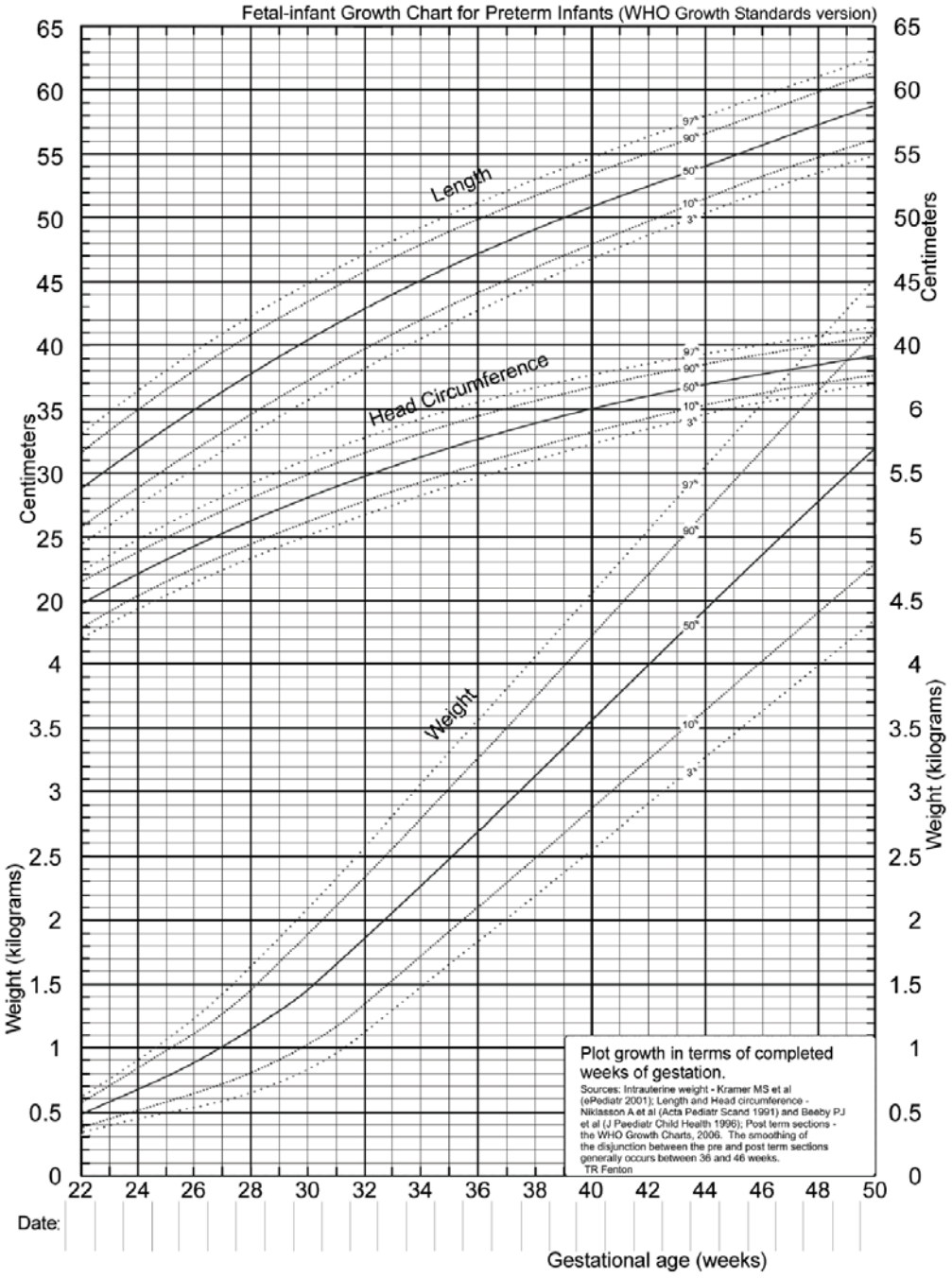
PC niño



Nota: Las tablas anteriores fueron modificadas con autorización de la Dra. Fenton, para expresar la variabilidad usando desviaciones estándar, de acuerdo con solicitud del Ministerio de Salud.

Sin embargo, la clasificación internacionalmente aceptada de tamaño para edad gestacional (Lubchenco) clasifica al recién nacido de acuerdo con si su peso, talla o PC está entre los percentiles 10 y 90 de la distribución para la edad gestacional al nacer.

Por ese motivo se adjunta la tabla de Fenton suavizada con datos del estudio de OMS y con distribución percentilar, que permite clasificar al recién nacido como adecuado, grande o pequeño para edad gestacional.



5.3.8.7. Requisitos estructurales

Dotación básica de la unidad de recién nacidos para hacer las medidas antropométricas del recién nacido.

5.3.8.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de hacer una valoración del crecimiento somático de los recién nacidos prematuros con las curvas propuestas son superiores a los riesgos, pues es una práctica segura.

5.3.8.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los familiares de los pacientes están deacuerdo con la recomendación, consideran importante permitirle a las madres conocer el funcionamiento de las tablas de crecimiento y aclararles algunos signos de alarma del crecimiento del recién nacido.

5.3.8.10. Implicaciones sobre los recursos

Ninguno.

5.3.8.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido.

5.3.8.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.3.8.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de URN del país que usan las curvas de Fenton para la evaluación antropométrica del recién nacido prematuro.

5.3.8.14. Referencias

(1) Lubchenco Lo, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963 november;32:793-800.

(2) Battaglia FC, LUBCHENCO LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr 1967 August;71(2):159-63.

(3) Babson SG, Benda GI. Growth graphs for the clinical assessment of infants of varying gestational age. J Pediatr 1976 November;89(5):814-20.

(4) Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-scores for the Fenton preterm infant growth chart. Eur J Clin Nutr 2007 December;61(12):1380-5.

5.4. Tópico 4. Atención del recién nacido prematuro durante la transición mediata y tardía

5.4.1. Pregunta 18

5.4.1.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros con riesgo de presentar apnea primaria de la prematuridad, la administración profiláctica de xantinas (teofilina o cafeína) es efectivo (previene la aparición de apneas primaria) y seguro (tolerabilidad, efectos adversos, toxicidad)?

5.4.1.2. Respuesta basada en evidencia.

La evidencia muestra que la administración profiláctica de cafeína no previene la aparición de apnea de la prematuridad. La teofilina es igualmente ineficaz, y además es menos bien tolerada que la cafeína. La cafeína demostró ser eficaz en el tratamiento de la apnea primaria de la prematuridad. Cuando se administró profiláctica o terapéuticamente (comparada contra placebo), se observó que en el subgrupo de los prematuros intubados que recibieron cafeína antes de retirarles soporte ventilatorio, la necesidad de reintubación y el desarrollo de DPB subsecuentes fueron menos frecuentes lo que sugiere que sea útil su administración para facilitar la extubación exitosa de prematuros, pero no para la prevención de apnea primaria.

5.4.1.3. Recomendación

18. Se recomienda NO usar xantinas (cafeína o teofilina) para la profilaxis de la apnea primaria de la prematuridad en recién nacidos prematuros que no estén intubados.

Recomendación Fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

NOTA: No se debe confundir esta recomendación con otros usos de las xantinas (terapéutico en el tratamiento de la apnea primaria del prematuro, extubación).

5.4.1.4. Alcance y objetivo de la recomendación

El alcance contempla recomendaciones desde el momento del nacimiento hasta antes de la semana 40 de gestación cuyo objetivo es disminuir la incidencia de apneas, ya que la inmadurez incide sobre la morbi-mortalidad del recién nacido prematuro.

5.4.1.5. Fundamentación

Se define como apnea de la prematurez a la pausa respiratoria que compromete la ventilación alveolar, con una duración ≥ 20 segundos o aquella de cualquier duración, que esté acompañada de bradicardia de menos de 100/min. y/o de una caída de la saturación con cianosis.

La apnea de la prematuridad es una manifestación de un ritmo respiratorio inestable, lo que refleja la inmadurez del sistema de control respiratorio. Anatómicamente la inmadurez se manifiesta en la disminución de conexiones sinápticas, disminución de la arborización dendrítica y mielinización pobre. Como se resuelve con la maduración, se debe considerar un trastorno del desarrollo en lugar de un estado de enfermedad.

El ritmo es modulado por impulsos aferentes y es el resultado de la integración de los estímulos de los quimiorreceptores periféricos y centrales, las fibras aferentes las vías respiratorias y los controles dependientes del estado de vigilia.

La Academia Americana de Pediatría definió la apnea como "el cese de la respiración que dura por lo menos 20 segundos." Sin embargo, todos los episodios de apnea no están asociados con la interrupción de la respiración, y en algunos casos se producen en presencia de esfuerzos respiratorios, pero están asociados con obstrucción de la vía respiratoria y el cese del flujo de aire. Sobre la base de los esfuerzos de la vía respiratoria y el cese de flujo, la apnea ha sido clasificada como obstructiva, central, o mixta. La apnea mixta constituye la mayoría de los episodios de apnea. Estas apneas son de 3 tipos: La apnea central caracterizada por la ausencia total de movimiento tóraco-abdominal (10 a 25% de las apneas), la apnea obstructiva en la que hay ausencia de flujo aéreo nasofaríngeo pero con la persistencia de movimientos respiratorios tóraco-abdominales (10 a 25% de las apneas) y la apnea mixta donde la apnea obstructiva precede o sucede a la apnea central (50 a 75% de las apneas).

La apnea se produce con mayor frecuencia durante el sueño activo. La actividad de los músculos de las vías respiratorias superiores se reduce notablemente durante el sueño, lo que predispone la vía aérea superior al colapso, especialmente durante la inspiración.

La respiración periódica es un marcador de apnea, sucede predominantemente durante el sueño activo; y aunque relativamente poco frecuente durante los primeros días de vida, se hace más prominente durante el primer mes. Su prevalencia se acerca al 100% en recién nacidos prematuros con peso <1,000 g y en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, la respiración periódica se asocia con una disminución significativa de la ventilación minuto y se acompaña de una marcada disminución

en la saturación de oxígeno. También está claro que en algunos de los episodios de apnea y bradicardia, sobre todo en niños muy inmaduros, la bradicardia precede a la desaturación de oxígeno.

La bradicardia inferior a 100/min. aparecen típicamente después de unos 10 segundos de pausa respiratoria y se atribuyen a la hipoxia secundaria a la apnea. A veces la apnea y la bradicardia aparecen al mismo tiempo y corresponden a un mecanismo vagal cuyo punto de inicio puede ser variable. Cuando la bradicardia es inferior a 80/min., se acompaña de una disminución del flujo sanguíneo cerebral.

5.4.1.6. Resumen De Hallazgos De Evidencia Y Su Relación Con Las Recomendaciones

Dado que no se encontró una guía basada en la evidencia que pudiera responder la pregunta, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE y EMBASE. (Ver estrategia de búsqueda en Anexo)

En la primera búsqueda en donde se limitó a metanálisis que fuesen de utilidad se encontró tanto en PubMed como en Embase un metaanálisis (1), que se consideró pertinente por cumplir con los criterios de inclusión. Considerando que el metaanálisis incluyó estudios publicados hasta agosto de 2010, se realizó en PubMed una búsqueda de estudios aleatorizados publicados en fechas posteriores y que pudieran servir como actualización del metaanálisis. Se preseleccionó un estudio (2) que al ser revisado críticamente, no resulto de utilidad ya que comparó pacientes manejados con cafeína con otro grupo de pacientes manejados con teofilina. Sin embargo, ante la escasa evidencia disponible, se utilizó el subgrupo de pacientes en que se uso alguno de los dos medicamentos de manera profiláctica como complemento a la información obtenida del metaanálisis.

Este metaanálisis (1) solo encontró un estudio que evaluó el efecto profiláctico de cafeína en reducir las apneas de la prematuridad. Este estudio, con un número limitado de pacientes, no encontró de manera clínica ni estadística una diferencia en el número de episodios de apneas al día 4 (RR 0.87 IC 95% [0.52, 1.45]) o al día 10 (RR 0.86 IC 95% [0.49, 1.50]) de tratamiento profiláctico.

Desafortunadamente el estudio "Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group" publicado en el 2006 que incluyó un número considerable de pacientes no reportó el desenlace de apneas.

Si bien el estudio (2) , no tuvo un grupo control sin medicación, sino que compara en recién nacidos menores de 33 semanas estables, el uso de cafeína versus teofilina en profilaxis y tratamiento de apneas, cuando se evalúa el subgrupo en el que se recibió la medicación de manera profiláctica encontró que hubo un incremento significativo del número de apneas posteriormente al inicio de

profilaxis tanto con cafeína como en el de teofilina, lo que podría corroborar los hallazgos encontrados en el metaanálisis.

5.4.1.7. Requisitos estructurales

Ninguno

5.4.1.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los riesgos de posibles efectos adversos del uso profiláctico de xantinas para la prevención de la apnea de la prematuridad sobrepasa el supuesto beneficio no demostrado.

5.4.1.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

No se documentó discrepancia entre los valores que utilizaron los expertos y los expresados por padres y cuidadores de los pacientes.

5.4.1.10. Implicaciones sobre los recursos

El uso de xantinas no se justifica como terapeútica profiláctica, esto puede optimizar los recursos.

5.4.1.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido.

5.4.1.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.4.1.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros sin diagnóstico de apnea en quienes se administra metilxantina profiláctica (debería ser 0).

5.4.1.14. Referencias

(1) Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;(12):CD000432.

(2) Skouroliakou M, Bacopoulou F, Markantonis SL. Caffeine versus theophylline for apnea of prematurity: a randomised controlled trial. J Paediatr Child Health 2009 October;45(10):587-92.

5.4.2. *Pregunta 19*

5.4.2.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros en periodo de crecimiento estable y quienes aún no regulan temperatura, el uso de la posición canguro (contacto piel a piel episódico o continuo, sobre el torso de la madre, en posición vertical y con la espalda cubierta) es igualmente efectivo y seguro para proveer un ambiente térmico neutro (normotermia, ganancia adecuada de peso) que el uso permanente de incubadora? En caso de ser igualmente efectivo, ¿ofrece ventajas adicionales?

5.4.2.2. Respuesta basada en evidencia.

Hay una Guía de práctica Clínica (1) y un Metanálisis Cochrane (2) que coinciden en los aspectos básicos. La evidencia muestra que la iniciación de la posición canguro durante la fase de crecimiento estable se asocia con una disminución de la mortalidad neonatal y durante el primer año de vida, previene episodios de hipotermia (en especial en países de ingresos medios y bajos), se asocia con mejores tasas de lactancia materna exclusiva o parcial, establecimiento de vínculo de mejor calidad y la ganancia de peso es de velocidad y magnitud comparable a la de los prematuros mantenidos en incubadoras.

5.4.2.3. Recomendación

19. En niños prematuros en fase de crecimiento estable y que aún no regulan temperatura, se recomienda realizar una adaptación a la posición canguro hasta conseguir que madre e hijo la mantengan de forma permanente (24 horas al día). Si se demuestra que el niño mantiene adecuadamente la temperatura y gana peso apropiadamente mientras está en posición canguro, se recomienda mantenerlo el máximo tiempo posible en posición canguro durante la hospitalización. De hecho, la adaptación exitosa a la posición canguro puede utilizarse como criterio para el egreso del hospital (ver recomendación sobre egreso, más adelante).

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.4.2.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, al pediatra y/o al profesional de enfermería en el cuidado directo del recién nacido prematuro y/o de bajo peso al nacer 1) quien no regula su temperatura y ya paso su etapa de transición a la vida extrauterina en la unidad neonatal (tolera la manipulación sin hacer desaturación o variaciones en su frecuencia cardiaca), 2) al recién nacido prematuro y/o de bajo peso al nacer

estable en sala de parto sin indicaciones de hospitalización ó 3) en una situación de urgencia del recién nacido prematuro y/o de bajo peso al nacer nacido en un ambiente no hospitalario para remitirlo a un hospital si no hay disposición inmediata de incubadora y ambulancia.

5.4.2.5. Fundamentación

El recién nacido pretérmino y/o de bajo peso, no está fisiológicamente preparado para regular y mantener una temperatura corporal apropiada, por esto es necesario proporcionarle un ambiente térmico neutro que le permita crecer y completar el proceso de maduración que no pudo terminar in útero. Por ambiente térmico neutro se entiende la condición térmica en la que el gasto de energía (producción de calor) es mínimo y sin embargo se mantiene la temperatura corporal interna.

La posición canguro, al proveer un ambiente térmico neutro permite que las calorías ingeridas puedan ser utilizadas adecuadamente para el crecimiento. Si el sitio físico en el que se encuentra el niño provee un ambiente térmico neutro apropiado (incubadoras adecuadas que funcionan correctamente) no se suele observar una diferencia importante en el ritmo y calidad del crecimiento somático con el que experimentan los niños en posición canguro. Aún cuando se ha especulado que el contacto piel a piel en si mismo promueve un mayor crecimiento, independientemente de otras condiciones, no hay evidencia empírica que sustente esta afirmación. La mayoría de las evidencias que muestran una mejor ganancia de peso cuando el niño está recibiendo el MMC son estudios controlados aleatorios realizados en países en vías de desarrollo, en los cuales con frecuencia el ambiente hospitalario es estresante y los equipos de cuidado, incluidas las incubadoras pueden no funcionar de manera óptima.

5.4.2.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

La recomendación se basó en una guía de práctica clínica (1) y en una revisión sistemática de Cochrane (2). Debido a que esta última estaba más actualizada, contaba con un metaanálisis y no iba en contra de las recomendaciones de la guía, se seleccionó esta revisión sistemática para extraer los datos que se presentan a continuación según los desenlaces de interés.

Los autores evidenciaron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de hipotermia al momento del egreso o a las 40-41 semanas de edad gestacional corregida en los recién nacidos con implementación del método madre canguro comparado con aquellos que estuvieron en manejo en incubadora. (RR 0.23, 95% CI 0.12 a 0.55). Los estudios incluidos emplearon el método madre canguro de manera intermitente, ninguno de los incluidos en la revisión lo evaluó la hipotermia al manejar los recién nacidos con el MMC de manera continua.

Los autores evidenciaron una reducción clínica y estadísticamente significativa en las tasas de mortalidad al momento del egreso o a las 40-41 semanas de edad corregida de los recién nacidos prematuros (3.4% vs. 5.7%; RR 0.60, 95% CI 0.39 a 0.93; NNT 43, 95% CI 28 a 251). También se demostró una menor tasa de mortalidad en los neonatos en los que se implementó el método canguro de manera continua (RR: 0.60, 95% CI 0.38 a 0.96) y en aquellos en los que se inició la terapia dentro de los 10 primeros días de vida (RR: 0.57, 95% CI 0.36 a 0.89), comparado los pacientes a quienes se les realizó método canguro intermitente y a quienes se les inició de manera tardía respectivamente. Estos hallazgos se mantuvieron al realizar un análisis de sensibilidad incluyendo solo los estudios con bajo riesgo de sesgo.

Los resultados (2) evidenciaron una reducción de la estancia hospitalaria de 2.4 días (95%CI 0.7 a 4.1) en los pacientes manejados con método madre canguro, al compararlos con el método convencional (incubadora). Sin embargo existe una gran variabilidad en el tiempo de hospitalización reportado entre los diferentes estudios.

Al realizar la actualización de la guía no se identificaron experimentos clínicos que evaluaran el impacto del método canguro en la duración de la estancia hospitalaria.

El metaanálisis (2) no reporta diferencias entre la ganancia de peso al momento de la salida o a las 40-41 semanas de edad gestacional corregida de los recién nacidos que recibieron manejo con MMC continua (DM= 1.59 IC 95% -44.16 a 47.34), intermitente (DM= 63.54 IC 95% -2.58 a 129.67) o ambos (DM= 21.65 IC 95% -15.98 a 59.27), y los que estuvieron en incubadora.

5.4.2.7. Requisitos estructurales

Unidad abierta (acceso de los padres sin restricción). Sillas confortables para la madre. Fajas de lycra para mantener una posición canguro adecuada.

5.4.2.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de regulación de temperatura, así como de lactancia materna, apego e inmunización son superiores con el uso de la posición canguro en recién nacidos prematuros que el riesgo teórico de mayores episodios de apnea de la prematuridad.

5.4.2.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia están deacuerdo con la adopción de la posición canguro y de sus beneficios al recién nacido. Afirman una alta adherencia a esta práctica.

5.4.2.10. Implicaciones sobre los recursos

Para llevar a cabo la recomendación se requiere de un entrenamiento de la familia del recién nacido y del personal de salud a cargo del recién nacido y del cuidado ambulatorio.

5.4.2.11. Vigencia de la recomendación

Indefinida

5.4.2.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.4.2.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros "sanos" de menos de 34 semanas de edad gestacional al nacer que egresa en posición canguro.

5.4.2.14. Referencias

(1) Ruiz J, Charpak N. «Guías de práctica clínica basadas en evidencia para la óptima utilización del método madre canguro en el recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer». Fundación Canguro y Departamento de epidemiología y estadística, Universidad Javeriana 2007.

(2) Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD002771.

5.4.3. Pregunta 20

5.4.3.1. Pregunta

Para el recién nacido prematuro hospitalizado y su familia ¿es mas efectivo y seguro estar en una unidad neonatal abierta (padres pueden entrar a cualquier hora y permanecer el tiempo que deseen y puedan con su hijo), comparado con una unidad cerrada (horarios de visitas, estancia de padres por períodos limitados) en relación con un mejor crecimiento somático, una frecuencia más elevada de lactancia materna exclusiva, una menor estancia hospitalaria y mejores competencias maternas e igualmente seguro (mortalidad, infección nosocomial)?

5.4.3.2. Respuesta basada en evidencia

Hay evidencia observacional analítica, experimental y resultados de investigación cualitativa que sugieren que la política de unidad abierta favorece el vínculo, es valorada por las familias, empodera a los padres, permite el uso del método madre canguro y se traduce en mejor crecimiento, maduración, egreso neonatal oportuno y mejores competencias de los padres para el manejo post-egreso de su hijo prematuro. Hay evidencia observacional (vigilancia epidemiológica) que demuestra que las políticas de unidad abienrta no incrementan riesgos de infección u otros desenlaces desfavorables.

5.4.3.3. Recomendación

20. Se recomienda no hacer restricción de las visitas a de los familiares a la unidad de recién nacidos a horarios específicos, con el fin de favorecer la lactancia materna exclusiva, el vínculo precoz y mutuo (vínculo y apego seguro) entre el recién nacido y sus padres y el contacto piel a piel lo más prolongado posible.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.4.3.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a los médicos neonatólogos, pediatras y al personal directivo y administrativo de las URN en la formulación de políticas sobre acceso de padres y cuidadores a los recién nacidos prematuros hospitalizados.

5.4.3.5. Fundamentación

La unidad abierta a los padres hace parte de un nuevo enfoque en el manejo del niño prematuro que precisa de cuidados especiales en las unidades neonatales y el denominado *Cuidados Centrados en la Familia*. El núcleo de esta nueva filosofía se basa en un cambio de actitud del personal de salud, reconociendo a la familia como referencia permanente en la vida del niño incluso durante su hospitalización. Los miembros de la familia se implican en sus cuidados, forman parte prioritaria de los mismos y participan en las decisiones respecto a su hijo. Como padres son sus cuidadores naturales y por tanto deberían formar parte del equipo de cuidadores; si se les ofrece el soporte apropiado, ellos serán un apoyo muy valioso para el niño y para el equipo de profesionales.

El recién nacido prematuro y la Unidad abierta

Convencionalmente se ha pensado que para controlar la infección nosocomial en las unidades neonatales era primordial limitar el contacto físico del neonato con su familia e incluso la entrada a la misma a la zona de ingreso puesto que las madres y los padres se veían como una fuente posible de

contaminación. Por otro lado el neonato y más aun el prematuro se consideraba un ser sin capacidad de relacionarse y con poca expresividad de daño emocional secundario a experiencias tempranas o incluso sin capacidad de recuerdo. Esto, unido a la complejidad de los cuidados y del aparataje necesario, hace que los espacios se limiten y den a la unidad un aspecto muy técnico, frío, poco amigable y con poco espacio para las visitas.

El nacimiento de un hijo es un momento de estrés para cualquier familia. Cuando un niño nace enfermo o prematuro, la familia, en muchos casos, además de tener que asumir que su hijo/a puede tener comprometida su supervivencia tiene que afrontar la separación y la dificultad para tener contacto físico e interaccionar con el niño/a. En este momento tanto los padres como las madres tienen intensos los sentimientos de incompetencia, culpabilidad, miedo, pérdida de control o incapacidad.

El vínculo padre/madre-hijo es una de las experiencias más complejas por las que el ser humano atraviesa y requiere contacto físico e interacción.

Desde 1955 algunos trabajos ya muestran la preocupación sobre las necesidades de niños hospitalizados y sus familias y demuestran los beneficios derivados a nivel psicofísico de los padres y de sus hijos.

A pesar de todo ello y del sentido común, siguen existiendo barreras en el acceso de la familia a las unidades neonatales y en el papel que desempeñan los padres en la unidad que tiende a ser pasivo, como mero observador y sin participar activamente en el cuidado de su hijo. El recién nacido ingresado tiene derecho a recibir esos cuidados maternos o paternos y su desarrollo está ligado a la calidad de la interacción que tendrá con su familia desde su nacimiento.

5.4.3.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Después de la tamización se identificó una guía que respondía nuestra pregunta.

Esta guía "*Cuidados desde el nacimiento. Recomendaciones basadas en pruebas y buenas prácticas"(1)* del Ministerio de Sanidad y de política Social de España del año 2010 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" (80%) y verificando que si respondía la pregunta de interés. Por lo que fue considerada por el grupo evaluador pertinente para contestar la pregunta.

La guía (1) tiene objetivo "tratar de ayudar a los profesionales a identificar lo que se consideran buenas prácticas y qué pruebas hay para recomendar ciertas actuaciones en relación con el cuidado y la

atención al recién nacido. Evalúa dos perspectivas diferentes: A) aspectos relacionados con el recién nacido sano y su cuidado desde el mismo momento del nacimiento hasta la primera semana de vida. B) ciertas prácticas que hoy en día se integran dentro de los llamados cuidados centrados en el desarrollo que se proporcionan a los recién nacidos enfermos o muy prematuros.

Al disponer de una guía basada en la evidencia para responder la pregunta, se identificaron los estudios primarios en los cuales se basó la guía para dar las recomendaciones.

Se evaluaron 5 de los estudios que la Guía Española utilizó como referencia:

Artículo 1 (2): Estudio observacional descriptivo, realizado en 8 países europeos (Francia, Bélgica, Gran Bretaña, Italia, Holanda, España y Suiza, Dinamarca) Hace una descripción de las actuales políticas en cuanto a visitas familiares en las Unidades de recién nacidos, comparando con lo que sucedía 10 años atrás. Concluye que existe un cambio importante con respecto a estas políticas, a favor de las visitas de los padres y otros familiares, sin ignorar que aún existen muchas barreras, sobretodo, en países del sur de Europa.

Articulo 2 *(3):* Estudio observacional descriptivo que compara 123 unidades de recién nacidos en Europa, con respecto a las visitas de los padres, información y toma de decisiones éticas. Concluye que las visitas ilimitadas y la interacción con respecto al cuidado de sus bebés, aunque se trate de un derecho de los padres que se debe garantizar, no siempre está presente. Esto debido básicamente a factores culturales determinantes.

Artículo 3 (4): Estudio observacional descriptivo en el cual se incluyeron 12 padres (6 madres, 6 padres) y sus recién nacidos pretérmino, donde se comparaban las diferentes experiencias y puntos de vista con respecto al apego en las unidades de recién nacidos. Concluye que los profesionales de la salud deben implementar medidas para que los padres inicien contacto permanente con sus hijos, contacto piel a piel, conociendo las diferencias que existen entre las madres y los padres. Esto va a contribuir en el proceso de apego y de responsabilidad de cada uno de ellos frente a su hijo hospitalizado.

Artículo 4 (5): Estudio observacional que incluyó 146 recién nacidos pretérmino. 73 recibieron Cuidado Canguro, y 73 cuidado tradicional en incubadora. Buscaba comparar cómo la intervención del Cuidado Canguro afectaba las interacciones padres – hijos y el desarrollo infantil. Se consideró que el hecho de permitir el contacto de la madre con el recién nacido pretérmino, es particularmente beneficioso para el desarrollo de ciertas habilidades motoras. Por tal motivo las unidades de recién

nacidos deben implementar intervenciones que aumenten la interacción emocional entre los padres y los recién nacidos enfermos.

Artículo 5 (6) : Estudio aleatorizado controlado, en el cual se implementaba un programa de empoderamiento de los padres en la Unidad de Cuidado Intensivo neonatal (COPE), comparado con el manejo tradicional. Concluye que se deben implementar intervenciones que fomenten la interacción de los padres, promoviendo así la salud mental de los padres y el desarrollo de los recién nacidos. Adicionalmente menciona los beneficios en cuanto a estancia hospitalaria.

Se debe adecuar la unidad de recién nacidos para la estancia prolongada de los padres.

La familia extensa no debe estar excluida más si regulada la entrada a la unidad de recién nacidos.

Hacer implementación de las unidades de recién nacidos sin horario restringido implica la colaboración de todos los trabajadores de la salud.

Debido a que la guía seleccionada fue publicada en el año 2010, se procedió a hacer una búsqueda de actualización, en la que no se encontraron nuevos estudios de buena calidad y que respondieran la pregunta de interés.

5.4.3.7. Requisitos estructurales

Cambios administrativos que permitan acceso irrestricto a madre y padre del RN prematuro hospitalizado. Facilidades locativas para el acceso y permanencia (aseo, casilleros, sillas confortables, servicio de cafetería)

5.4.3.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de cambiar de cuidados centrados en el personal de salud a cuidados centrados en el paciente y su familia exceden grandemente los riesgos teóricos de infección. De hecho hay evidencia empírica de que el acceso irrestricto de los padres a la URN no aumenta la incidencia de infección.

5.4.3.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia y otros participantes interesados, están deacuerdo en no restringir la entrada a la unidad de recién nacidos a la familia, se sienten insatisfechos actualmente con la restricción y la imposibilidad de estar con el recién nacido cuando se encuentra hospitalizado.

5.4.3.10. Implicaciones sobre los recursos

Unidad abierta y su soporte administrativo y logístico

5.4.3.11. Vigencia de la recomendación

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

5.4.3.12. Recomendaciones para investigación

Ninguno

5.4.3.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de unidades de recién nacidos sin restricción de horario para los familiares.

5.4.3.14. Referencias

(1) "Cuidados desde el nacimiento. Recomendaciones basadas en pruebas y buenas prácticas". Ministerio de Sanidad y de política Social de España del año 2010.

(2) Greisen G, Mirante N, Haumont D, Pierrat V, Pallas-Alonso CR, Warren I et al. Parents, siblings and grandparents in the Neonatal Intensive Care Unit. A survey of policies in eight European countries. Acta Paediatr 2009 November;98(11):1744-50.

(3) Cuttini M, Rebagliato M, Bortoli P, Hansen G, de LR, Lenoir S et al. Parental visiting, communication, and participation in ethical decisions: a comparison of neonatal unit policies in Europe. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999 September;81(2):F84-F91.

(4) Fegran L, Helseth S, Fagermoen MS. A comparison of mothers' and fathers' experiences of the attachment process in a neonatal intensive care unit. J Clin Nurs 2008 March;17(6):810-6.

(5) Feldman R, Eidelman AI, Sirota L, Weller A. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. Pediatrics 2002 July;110(1 Pt 1):16-26.

(6) Melnyk BM, Feinstein NF, Alpert-Gillis L, Fairbanks E, Crean HF, Sinkin RA et al. Reducing premature infants' length of stay and improving parents' mental health outcomes with the Creating Opportunities for Parent Empowerment (COPE) neonatal intensive care unit program: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2006 November;118(5):e1414-e1427.

5.4.4. *Pregunta 21*

5.4.4.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros la restricción hídrica durante la primera semana comparada con no restricción, se asocia con una menor proporción de complicaciones en el periodo neonatal (Ductus, Displasia broncopulmonar (DBP), Hemorragia Intraventricular (HIV))?

5.4.4.2. Respuesta basada en evidencia

Hay una revisión sistemática que muestra que la restricción hídrica y el incremento gradual del aporte hídrico del prematuro, permitiendo que se produzca la pérdida fisiológica de peso puede disminuir el riesgo de ductus arterioso persistente sin incrementar el riesgo de deshidratación.

5.4.4.3. Recomendación

21A. En el recién nacido prematuro, especialmente de muy bajo peso al nacer, se recomienda hacer una restricción hídrica juiciosa durante el período transicional mediato y tardío (sobre todo la primera semana de vida), con el fin de permitir la perdida fisiológica de peso y disminuir el riesgo de Ducto Arterioso Persistente y Enterocolitis Necrosante. Se recomienda guiarse por los siguientes principios para administrar líquidos y electrolitos en el RN prematuro durante la fase de transición mediata (primera semana de vida):

- El RN debe ajustar su volumen de líquido extracelular. Debe perder fisiológicamente peso hasta ajustarlo. No hay que reponer todas las pérdidas sensibles o insensibles.
- Los aparatos cardiovascular y renal toleran mal la sobrecarga hidroelectrolítica (volumen y carga osmolar).
- A pesar de la restricción, se debe aportar suficientes líquidos para mantener una volemia adecuada.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

21B. Se recomienda el uso de un protocolo explícito en cada unidad neonatal. El protocolo que se anexa puede usarse como insumo para preparar el protocolo de cada Unidad Neonatal.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.4.4.3.1. Protocolo Sugerido

Primer día de vida:

Aporte basal: Según peso y edad postnatal (Ver tabla propuesta)

Aumentar aporte en: 10 -20 ml/kg/día para <1500 g.

Aumentar aporte en: lámpara de calor radiante +10-20 ml/kg/día

NO ADICIONAR ELECTROLITOS

Aporte de glucosa 4-6 mg/k/min

Tabla Propuesta para administración de líquidos

Días	Peso en gramos			
	< 750	750-1.000	1.000-1.500	> 1.500
1-2	100-200	80-150	60-100	60-80
3-7	150-200	100-150	80-150	100-150
7-30	120-180	120-180	120-180	120-180

Segundo a quinto día:

A partir del 2° día de vida, en todos los niños <1500 g o que se encuentran críticamente enfermos, las indicaciones serán de acuerdo al balance hidroelectrolítico.

Aumentar 20 ml/kg/día con pérdida de peso hasta 2-3%.

Además aumentar 10 ml/kg/día por cada 1% de pérdida de peso >al 3%/día

Con ganancia de peso, restringir 10-20 ml/kg/día

Con peso estacionario mantener aporte.

Otros parámetros a considerar:

Los pacientes con falla renal deben ser manejados con perdidas insensibles mas diuresis, menos agua endógena (10 ml/k/dia)

Sugieren aumentar aporte:

Diuresis <0.5 ml/kg/h en últimas 8 hrs.

Natremia >150 mEq/l

Densidad urinaria >1008 en <1000 g

>1010 en >1000 g

Sugieren restringir aporte:

Natremia < 130 meq/l

Electrolitos (Na+ y K+)

Día 2: 1-2 meq/kg/día

Día 3: 2-3 meq/kg/día

En el prematuro con peso <1000 g se posterga el aporte de electrolitos hasta el 3° día, tomando en consideración las cifras del sodio plasmático que se vayan obteniendo, recomendándose su aporte cuando el Na sea <145 meq/l. Durante los primeros 2° a 4° días de vida, los requerimientos de sodio son bajos, por lo tanto si existe hiponatremia es por exceso de agua. En caso de hipernatremia se debe a deshidratación o exceso de aporte de sodio.

La hiperkalemia es frecuente en los RN de muy bajo peso y puede ser no oligúrica, en este caso se debe a una disminución en la excreción tubular y/o acidosis.

Monitorización de la hidratación:

Peso c/8 (UCI) -12 (Intermedios) - 24 hrs (basicos).

Diuresis c/8 hrs.

Balance (ingresos-egresos) c/8 (UCI) -12 (Intermedios) - 24 hrs (basicos).

Glucosuria.

Densidad urinaria.

Presión arterial c/1-24 hrs.

Electrolitos plasmáticos hasta corrección si han estado alterados.

Electrolitos urinarios: si los electrolitos séricos están alterados.

Balance adecuado al final de la primera semana:

Orina: 2-3 ml/kg/hora.

D.U.: 1008-1012

Pérdida de peso: 5% en RNT y 12-15% en RNP.

Electrolitos séricos: normales

Bruscos cambios en el peso se deben a ganancia o pérdida de agua. Revaluar el peso si los cambios son excesivos.

Diuresis: volúmenes normales son de 2 a 4 ml/kg/hora; fuera de estos rangos pueden indicar sobre o deshidratación. Se considera oliguria < 1 ml/kg/hora.

La natremia y la densidad urinaria ayudan a interpretar estados de hidratación.

5.4.4.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra o neonatólogo tratante en las decisiones referentes al manejo hidroelectrolítico del RN prematuro.

5.4.4.5. Fundamentación

El balance hidroelectrolítico juega un papel importante en el cuidado temprano del neonato, especialmente en los RN pretérminos de muy bajo peso. El adecuado manejo de líquidos y electrolitos en los primeros días de vida, posibilita la transición a la vida extrauterina, así como el reemplazo correcto de las pérdidas de agua y electrolitos, para mantener un balance normal de los elementos esenciales para el crecimiento y la recuperación de diversas enfermedades.

Cada recién nacido debe ser manejado individualmente y las necesidades de cada uno serán determinadas luego de una valoración cuidadosa.

Existen tres elementos que son propios del período neonatal y que son especialmente críticos en el pretérminos de muy bajo peso, los cuales influyen en el enfoque y cálculo del balance hidroelectrolítico:

Modificaciones de la composición corporal
La función renal.
Las variaciones en las pérdidas insensibles.
Las pérdidas insensibles son aquellas que no se pueden medir, y consisten en agua evaporada a través de la piel (66%) y del tracto respiratorio (33%).El prematuro tiene más pérdidas insensibles de agua que el niño RN a término En los primeros días de vida, las pérdidas insensibles son el componente más grande de líquidos perdidos.

Los prematuros toleran mal los excesos de agua y sodio administrados exógenamente. La administración excesiva de sodio desde el primer día produce expansión del espacio extracelular con tendencia al edema, limitando pérdida fisiológica de peso a expensas del espacio extracelular.

Aunque las necesidades de agua por kilogramo y por día son mucho mayores en el RN prematuro extremo, la reposición en los primeros días tiene que ser muy cuidadosa, ya que debido a su baja filtración glomerular puede hacer hipervolemia, perpetuar el ductus arterioso y predisponer a otras lesiones como enterocolitis necrosante

5.4.4.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Dado que no encontraron guías de práctica clínica que respondieran la pregunta de interés, se procedió a hacer una búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Se identificó una revisión sistemática Cochrane de 2008 (1) que incluyó 5 estudios experimentales que comparaban recién nacidos prematuros expuestos a restricción hídrica versus administración liberal

de fluidos, principalmente por vía endovenosa. El meta-análisis de los resultados muestra que la pérdida de peso postnatal fue significativamente mayor en el grupo de recién nacidos a quienes se les hizo restricción hídrica con una diferencia de 1.94 % del peso al nacer, (IC del 95% 0.82 a 3.07). En cuanto a la deshidratación, no hubo una diferencia significativa entre los grupos. El riesgo de DAP fue menor en el grupo de restricción hídrica con un RR 0.52, (IC 95% 0.37 a 0.73), así como el riesgo de ECN fue significativamente bajo con un RR 0.43, con un IC 95% (0.21 to 0.87). La hemorragia intraventricular (todos los grados) no estuvo afectada por el aporte hídrico en los estudios incluidos.

5.4.4.7. Requisitos estructurales

Ninguno.

5.4.4.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Es necesario tener en cuenta los beneficios que tiene un manejo restrictivo de líquidos en al primera semana de vida del recién nacido prematuro, pues sin descuidar sus necesidades fisiológicas de hidratación, permite se reduzca el riesgo de ductus arterioso persistente y enterocolitis necrosante.

5.4.4.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

No se presentó discusión con la recomendación, los padres están de acuerdo con la recomendación propuesta.

5.4.4.10. Implicaciones sobre los recursos

No hay implicación directa sobre el uso de recursos para el manejo hidroelectrolítico del recién nacido, pero si se debe garantizar que en todas las unidades en donde se atiendan recién nacido prematuros deben existir las medidas adecuadas para garantizar una disminución de las pérdidas insensibles, así como disponer de las herramientas de laboratorio y de equipo necesarias para cuantificar el balance hídrico.

5.4.4.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido.

5.4.4.12. Recomendaciones para investigación

Se deben realizar estudios para tratar de definir el período de tiempo exacto en el cual un control estricto de líquidos representa un incremento o reducción de las complicaciones del recién nacido, así

mismo que permitan desarrollar modelos para predecir la necesidad exacta de líquidos que puede tener un determinado paciente.

5.4.4.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros manejados según la recomendación de la guía.

5.4.4.14. Referencias

(1) Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD000503.

5.4.5. Pregunta 22

5.4.5.1. Pregunta

¿En recién nacidos prematuros cuales son los requerimientos de Calcio, Fósforo y Vitamina D que se asocian con una menor incidencia de osteopenia de la prematuridad?

5.4.5.2. Respuesta basada en evidencia

No existe evidencia directa que evalúe el impacto de la suplementación exclusiva de calcio y fosforo a la leche materna, sobre la osteopenia de la prematuridad (crecimiento, densidad mineral ósea y riesgo de fracturas). La única evidencia disponible es indirecta, proveniente de estudios donde la suplementación de calcio y fosforo hacía parte de fortificadores que incluían carbohidratos, grasas y proteínas. Esta evidencia indirecta reporta un impacto positivo en la tasa de aumento de peso y talla, así como un impacto positivo en la medición del contenido mineral óseo en el corto plazo, en recién nacidos con peso menor de 1850g. No existe evidencia disponible para ninguno de los desenlaces en neonatos mayores de 1850g, así como no hay estudios que demuestren disminución de riesgo de fracturas.

Adicionalmente, la evidencia observacional sugiere que, sin importar si se administró Ca+2 y fósforo a niveles suficientes para semejar la tasa de acreción intrauterina o si sólo se dan aportes para evitar niveles de contenido mineral óseo riesgosos (leche humana fortificada), la calidad del hueso en el mediano y largo plazo (medida ecográficamente y/o por DEXA) es igualmente adecuada.

Aún no se ha dilucidado si la presencia de osteopenia leve-moderada y transitoria (que más que una enfermedad por carencia sería una reacción adaptativa al parto prematuro) tiene incidencia sobre la talla final alcanzada por los niños prematuros.

5.4.5.3. Recomendación

22A. En los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (menosde 1500 g), se recomienda un aporte de 100-160 mg/Kg/día de calcio altamente absorbible y 60-90 mg/Kg/día de fósforo preferiblemente fortificando la leche de su propia madre.

Recomendación débil en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

22B. Se recomienda NO hacer suplementación rutinaria de calcio y fósforo en recién nacidos prematuros con peso mayor de 1500 g al nacer.

Recomendación débil en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

22C. Se recomienda la suplementación de 400-1000 UI/día de vitamina D en recién nacidos prematuros hasta cumplan su término.

Recomendación débil en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

Nota: El prematuro hospitalizado o en posición canguro no está expuesto a la luz solar directa y por tiempo suficiente, lo que incrementa el riesgo de hipovitaminosis D, osteopenia y raquitismo.

5.4.5.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, al pediatra, neonatólogo y/o al profesional de enfermería que unidad de recién nacidos, consulta externa y seguimiento en programa madre canguro se enfrenta al recién nacido prematuro con riesgo de presentar osteopenia y en quien es mandatario el aporte de calcio, fósforo y vitamina D como medida preventiva.

5.4.5.5. Fundamentación

Los principales minerales necesarios para la formación del hueso son calcio (Ca^{+2}), fósforo (P), magnesio (Mg) y zinc (Zn). En lo que respecta al metabolismo del Ca^{+2} y P, el feto tiene que satisfacer dos necesidades: a) mantener niveles fisiológicos de Ca^{+2} y P en los líquidos corporales,

particularmente los niveles de Ca^{+2} ionizado extracelular necesarios para la estabilidad de la fisiología fetal (función de la membrana celular, coagulación de la sangre, etc.) y b) asegurar un suministro adecuado para la mineralización del esqueleto.

Los trastornos adaptativos neonatales de los niveles de Ca^{+2} y fósforo (ej. hipocalcemia y sus manifestaciones, hipercalcemia etc.), en principio no dependen agudamente de los aportes nutricionales de estos minerales, ya que el mantenimiento de niveles adecuados en el líquido extracelular se puede alcanzar mediante la movilización de Ca^{+2} y fósforo del reservorio óseo, además de controlar la absorción intestinal y la excreción renal, mecanismos mediados por las hormonas implicadas en el metabolismo del calcio: paratormona, calcitonina y calcitriol (vitamina D 3).

Por el contrario, un aporte insuficiente de Ca^{+2} y fósforo se asocia clara y directamente con trastornos de la mineralización ósea del recién nacido tanto prematuro como a término, aún en presencia de niveles y actividad normal de las hormonas calciotropas incluida la vitamina D, y por eso la determinación de los requerimientos nutricionales pre y postnatales de estos minerales está vinculada con la mineralización ósea exitosa o defectuosa.

Por este motivo, la presente discusión se centra en el papel que desempeñan el Ca^{+2} y el fósforo en la mineralización ósea apropiada. No se examinará ni la fisiología ni las alteraciones de la regulación de los niveles de Ca^{+2} y fósforo en los líquidos corporales.

El desarrollo esquelético comienza precozmente en la vida embrionaria pero la mineralización ósea ocurre principalmente durante el tercer trimestre del embarazo, lo que le permite al feto tener un crecimiento longitudinal acelerado, de alrededor de 1.2 cm/semana en promedio durante el tercer trimestre del embarazo. El crecimiento esquelético fetal y la acreción mineral ósea no solo dependen del aporte transplacentario de energía, proteínas y vitaminas sino que son afectados directamente por la transferencia neta de calcio y otros minerales desde la madre al feto. Desde el segundo trimestre en adelante, las concentraciones séricas de calcio y fósforo son alrededor de 20% más altas en el feto que los niveles correspondientes maternos. El feto es mantenido en un ambiente rico en estrógenos y calcitonina, y en un estado hipercalcémico, lo que hace que el balance entre la deposición y resorción de Ca^{+2} óseo se incline hacia el aumento del depósito óseo de Ca^{+2} y el modelado del hueso, lo que aumenta el grosor de la cortical de los huesos.

Adicionalmente los movimientos fetales contra la pared uterina estimulan el modelado y la deposición de Ca^{+2}. Se afirma que tanto la carga mecánica que soporta el hueso en la vida intrauterina (los movimientos fetales normales contra la pared uterina) como el desarrollo de masa y tono muscular parecen ser importantes para una adecuada mineralización ósea fetal. De hecho, la disminución de

movimientos fetales y el pobre desarrollo de la masa muscular se asocian con osteopenia de los huesos largos y pueden incluso ocasionar fracturas patológicas en la infancia.

Al final de un embarazo normal, el feto contiene entre 13 y 30 g de Ca^{+2} (promedio 21g) y alrededor de 16g de fósforo, de los cuales aproximadamente el 98% y el 80% respectivamente, están contenidos en el hueso. Estas proporciones no cambian durante la vida hasta la vejez. La acumulación de minerales se establece desde el segundo trimestre y llega a su máximo durante el tercer trimestre. Hacia la semana 20 la acumulación fetal de Ca^{+2} es de alrededor de 50 mg/día y se eleva hasta 330 mg/día en la semana 35. El 80% de la acreción intrauterina de Ca^{+2} ocurre durante el tercer trimestre y en este período se retienen, en promedio, unos 200 mg/día. La Densidad Mineral Aparente del Hueso ‑DMAH- (Contenido Mineral del Hueso/área ósea) estimada por Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DEXA por sus siglas en inglés) aumenta a lo largo del tercer trimestre, lo que concuerda con que más que crecimiento óseo, hay una velocidad de acreción mineral muy rápida hacia el final de un embarazo a término, por lo que el esqueleto del recién nacido a término tiene una elevada proporción de hueso mineralizado.

Como resultado de estos procesos, el esqueleto de un recién nacido a término tiene una elevada densidad (cantidad de masa ósea por unidad de volumen de hueso) sobre todo porque además de una adecuada mineralización, la capa cortical es gruesa y las cavidades medulares son comparativamente pequeñas.

Después del parto a término, la acumulación de Ca^{+2} y fósforo necesaria para mantener el crecimiento somático y esquelético continúa siendo muy elevada durante los primeros meses de vida postnatal, y disminuye progresivamente al aumentar la edad. Las tasas de acumulación de estos minerales durante los primeros meses de vida son de alrededor de 140 mg/día para el Ca^{+2} y de 70 mg/día para el fósforo. En el niño a término, tanto la placenta en el período antenatal como la leche materna en el postnatal son fuentes suficientes y adecuadas para mantener estas tasas de acumulación.

En el momento del parto hay una interrupción abrupta del flujo de nutrientes, incluido el Ca^{+2} y fósforo. A partir de ese momento, el recién nacido depende de la absorción intermitente a través del tracto gastrointestinal y de la acumulación y metabolismo adecuados, para mantener la homeostasis de estos minerales.

El feto hipercalcémico se convierte en un recién nacido relativamente hipocalcémico, lo que provoca secreción de PTH. Las abundantes cantidades de Ca^{+2} de que dispone el feto para la mineralización ósea, se ven reducidas. De hecho, el Ca^{+2} óseo empieza a desempeñar un papel importante para mantener la calcemia dentro de límites normales. La estimulación mecánica cambia, ya que los movimientos del recién nacido encuentran menos resistencia que los del feto confinado dentro de las

paredes uterinas. El suministro de estrógenos y otras hormonas que aumentan la retención ósea del Ca^{+2} se interrumpe.

En consecuencia, el esqueleto neonatal debe adaptarse a este nuevo ambiente, con disminución de la acreción y el modelado y aumento de la reabsorción de hueso. Durante los primeros 6 meses de vida la densidad de los huesos largos disminuye hasta en un 30%, sobre todo debido al aumento en el tamaño de las cavidades medulares con adelgazamiento relativo del hueso cortical. En el niño a término se conoce esta condición como "osteoporosis fisiológica de la infancia", que puede ser una denominación desafortunada ya que no hay aumento de la fragilidad del hueso.

La retención y por tanto el contenido corporal de Ca^{+2} está determinada principalmente por la absorción intestinal. La absorción de Ca^{+2} ocurre en el intestino delgado y en el recién nacido a término alcanza a ser aproximadamente el 60% del Ca^{+2} ingerido con la leche materna. La absorción del Ca^{+2} suplementario añadido a la leche materna, mediante el uso de fortificantes disponibles comercialmente se asemeja a la absorción del Ca^{+2} contenido naturalmente en la leche humana. El Ca^{+2} filtrado en el riñón se reabsorbe a lo largo de toda la nefrona, pero principalmente en el túbulo contorneado proximal y el asa de Henle. En el niño mayor y en el adulto la reabsorción del Ca^{+2} es muy eficiente y la casi totalidad del Ca^{+2} filtrado se reabsorbe. Por el contrario en el período neonatal y especialmente en los prematuros, la reabsorción renal de Ca^{+2} es mucho menor, con razones de Ca^{+2} /creatinina urinarios tan elevados como 0.75 a 1.32 en los prematuros de menos de 1500 g al nacer. La furosemida que actúa a nivel del asa de Henle, incrementa marcadamente la excreción renal de Ca^{+2}. Los prematuros, particularmente si reciben furosemida y si tiene elevada ingesta del Ca^{+2} presentan riesgo de hipercalciuria y calcificación renal. Por el contrario, los diuréticos tiazídicos reducen la calciuria.

La absorción intestinal de fósforo ocurre en el yeyuno y depende tanto de la ingesta de fósforo como de la proporción de Ca^{+2} y fósforo administrados. Si hay una concentración muy elevada de uno de ellos, se disminuye la absorción del otro. En principio la absorción del fósforo es muy eficiente (90% del administrado en la leche humana, un poco inferior en la leche artificial 72%) y no está limitada hormonalmente ni por vitamina D. El balance del fósforo depende entonces de la excreción o reabsorción renal. Alrededor del 90% del P filtrado se reabsorbe. En el neonato la fosfaturia es baja principalmente porque la tasa de filtración glomerular es baja, comparada con las observadas en otras edades.

Debido a que la mayor parte de la acreción de Ca^{+2} ocurre durante el tercer trimestre, el recién nacido prematuro tiene al nacimiento un contenido corporal de calcio y un contenido mineral óseo insuficiente: mientras que un recién nacido a término tiene alrededor de 30 g de Ca^{+2} un feto de 24 semanas tiene apenas 3 a 4.5 g de Ca^{+2}. Cuanto más prematuramente se produzca el parto, más

pronunciada es la deficiencia de Ca^{+2} corporal. Se puede afirmar que cualquier niño nacido prematuramente tiene deficiencias de Ca^{+2} y fósforo en algún punto de su crecimiento postnatal.

De hecho, la adaptación esquelética al ambiente extrauterino ya descrita para el niño a término ocurre más temprana y más intensamente en el prematuro. El nacimiento prematuro interrumpe la mineralización ósea fetal lo que sumado a la disminución drástica en el aporte de Ca^{+2} produce una marcada disminución de la densidad mineral ósea entre el parto prematuro y las 38-40 semanas de edad posconcepcional. Estos cambios adaptativos se constituyen en la llamada "osteopenia del prematuro", un fenómeno muy frecuente y que conlleva el riesgo de fragilidad ósea aumentada y fracturas patológicas.

Aunque en prematuros alimentados con leche humana o con fórmula se puede alcanzar tasas de ganancia de masa corporal incluso mayores que las intrauterinas (16-22 g/Kg/día) lo usual es que al llegar al término, muchos niños tengan un déficit de peso y talla. Además de este frecuente crecimiento lineal insuficiente, la disminución en la mineralización ósea es un fenómeno casi universal, que se presenta en un rango muy amplio de gravedad, desde disminución en la densidad mineral ósea (básicamente un fenómeno adaptativo a la prematurez, no patológico) al raquitismo franco con craneotabes y fracturas. El término osteopenia generalmente se reserva para disminución en la mineralización ósea mientras que el término raquitismo se reserva a la enfermedad evidente, con cambios típicos metafisiarios y/o fracturas patológicas. La osteopenia de la prematurez parece ser un fenómeno adaptativo que se resuelve espontáneamente. Hacia los 6 meses de edad corregida la densidad mineral ósea corregida para peso y talla ha alcanzado los valores normales para recién nacidos a término de edad postnatal comparable.

El propósito de administrar cantidades suficientes de Ca^{+2} y fósforo es permitir que estos dos minerales cumplan sus funciones metabólicas y sobre todo asegurar la formación adecuada de hueso sano. La ingesta insuficiente de Ca^{+2} y fósforo puede llevar a una inadecuada mineralización de la matriz osteoide, por lo que el contenido mineral óseo está disminuido, hay fragilidad anormal de los huesos e incluso puede haber trastornos del crecimiento. Estas manifestaciones forman parte de la osteopenia del prematuro.

Las recomendaciones de ingesta de Ca^{+2} y fósforo en prematuros se han fundamentado en los aportes necesarios para alcanzar las tasas de acreción intrauterina es decir aproximarse a las velocidades de retención de Ca^{+2} y fósforo que hubiesen ocurrido si el embarazo no se hubiese interrumpido prematuramente. Esto lleva a suministrar cantidades muy elevadas de Ca^{+2} y fósforo que exceden ampliamente la cantidad que puede ser administrada con leche materna no suplementada. Siguiendo esta idea, tradicionalmente se han administrado fórmulas para prematuro con muy alto contenido de

Ca^{+2} y fósforo, aunque se sabe que las tasas de absorción y retención son subóptimas para el Ca^{+2}. Esta administración exagerada de Ca^{+2} poco absorbible no es inocua: se asocia con excreción exagerada en la orina (riesgo de calcificaciones renales) y con disminución de la absorción de grasas, endurecimiento del bolo fecal y prolongación del tránsito intestinal, factores de riesgo para Enterocolitis Necrosante. Se corren estos riesgos muchas veces sin lograr llegar a las tasas de acreción de Ca^{+2} intrauterinas.

La retención de Ca^{+2} depende de la cantidad administrada, la fracción absorbida, el aporte nutricional de energía, el balance endocrino (parathormona, calcitriol y calcitonina) y el nivel de fosfatos presente. Administrar enteralmente cantidades de Ca^{+2} y fósforo similares a las que se transfieren a través de la placenta no garantiza una retención de Ca^{+2} similar a la que ocurre en el feto. Es preferible dar aportes más bajos de Ca^{+2} pero con mayor proporción de absorción.

De hecho podría no necesariamente ser apropiado alcanzar niveles de acreción similares a los intrauterinos. El proceso de adaptación esquelética al parto prematuro permite aportar al niño nacido prematuramente una menor cantidad de Ca^{+2} que la que recibe un feto de edad gestacional comparable con lo que se puede conseguir una buena calidad del hueso y una apropiada resistencia estructural más que simplemente aumentar su contenido mineral óseo.

Adicionalmente, si se suministran cantidades menores de Ca^{+2} y fósforo pero con alta absorción (ej. leche materna + fortificante) se podría mantener el contenido mineral óseo lo suficientemente elevado como para prevenir la fragilidad anormal y el riesgo de fracturas, aunque sin impedir que se produzca algún grado (tolerable) de osteopenia de la prematurez.

5.4.5.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Dado que no se encontraron guías de adecuada calidad relevantes a la pregunta, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE. Se identificaron cuatro revisiones de la literatura (1-4), dos se excluyeron por tratarse de revisiones narrativas y solo dos fueron revisiones sistemáticas (3;4) de la literatura que abordaron los tópicos a estudio. La estrategia de búsqueda utilizada se presenta en el documento anexo.

Los criterios de inclusión para definir que revisiones sistemáticas se tuvieron en cuenta fueron los siguientes:

Población: Neonatos prematuros (definidos como menores de 37 semanas), se considero a priori intentar individualizar la evidencia para menores y mayores de 1500g.
Intervención: Suplementación de calcio y/o fosforo a la leche materna

Comparación: Leche materna no suplementada.

Desenlace Como se menciono previamente las revisiones para ser tenidas en cuenta deberían evaluar al menos uno de los siguientes desenlaces considerados como críticos:

Crecimiento somático en peso y talla a 40 semanas de edad gestacional

Densidad mineral ósea

Riesgo de fracturas.

Las dos revisiones sistemáticas detectadas (3;4) fueron publicadas por la Colaboración Cochrane y por el mismo autor (Kuschel). Ambas fueron evaluadas como de moderada calidad metodológica, esto debido a que solo incluyeron literatura publicada en inglés. Adicionalmente la revisión publicada en el año 2004, ofreció evidencia indirecta, dado que presentó información de fortificadores multicomponente, incluyendo suplementación de proteínas grasas o carbohidratos además de la suplementación de minerales, por lo que fue difícil individualizar los efectos para cada nutriente. Adicionalmente la dosis de suplementación de calcio y fosforo fue diferente para cada estudio incluido, sin que existan estudios que comparen diferentes dosis entre si, lo que dificulta la combinación de resultados.

Extracción de datos

Los resultados de acuerdo con cada intervención y desenlace se presentan a continuación.

Crecimiento somático en peso y talla

La revisión sistemática de Kuschel publicada en el 2001 (4) buscó evaluar el impacto de la suplementación de la leche materna con calcio y fosforo exclusivamente sobre el crecimiento somático. De acuerdo con esa revisión no existe ningún experimento clínico que evalúe esta intervención.

Dado que no se encontró evidencia directa se presentó la evidencia aportada por la revisión sistemática publicada por Kuschel en el 2004. Como se comento previamente esta revisión ofreció solo evidencia indirecta dado que presentó información de fortificadores multicomponente, incluyendo suplementación de proteínas grasas o carbohidratos además de la suplementación de minerales. Adicionalmente los estudios reportados en esta revisión solo incluyeron neonatos con peso menor a 1850g, por lo que no se dispuso de información directa ni indirecta respecto a la suplementación de calcio y fosforo en neonatos con peso mayor de 1500g.

La revisión reportó información de estudios clínicos que evaluaron desenlaces de peso y talla para fortificadores multicomponente incluyendo suplementación de calcio y fosforo comparado con leche materna no fortificada y sin suplementación de minerales.

Los resultados mostraron un impacto significativo de la fortificación multicomponente de la leche materna (incluyendo suplementación de calcio y fosforo), en la tasa de aumento de peso medido en g/kg/día (Diferencia de medias 3.62, IC 95% 2.69, 4.55) así como en la tasa de crecimiento en talla medida en cm / semana. (Diferencia de medias 0.18 cm, IC 95% 0.08, 0.28). Como se mencionó previamente no fue posible establecer en qué medida estas diferencias eran atribuibles solo a la suplementación de calcio y fosforo, o a la suplementación de otros nutrientes como proteínas, grasas o carbohidratos. Adicionalmente tampoco fue posible determinar los efectos de diferentes dosificaciones de calcio y fosforo dado que no se encontraron estudios diseñados para tal fin.

Se realizó una actualización de la información contenida en cada una de las dos revisiones sistemáticas (3;4), a partir de la fecha en la que se hicieron inicialmente, y con la misma estrategia de búsqueda utilizada por los autores. Este proceso permitió identificar dos experimentos clínicos aleatorizados que contestaban la pregunta planteada (5;6). Nuevamente no se encontró evidencia directa que evaluara el impacto de la suplementación exclusivamente de calcio y fósforo a la leche materna. Los dos artículos identificados fueron evaluados como de moderada calidad, y valoraron el impacto de la fortificación multicomponente.

El estudio de Zachariassen (5) evaluó el impacto de una fortificación multicomponente a la leche materna, en 207 neonatos menores de 32 semanas. El estudio comparaba un fortificador que incluía suplementación de calcio (90 mg / 100 cc) y de fosforo (60 mg / 100 cc), con leche materna no fortificada. De acuerdo con los hallazgos, no se encontraron diferencias significativas a las 40 semanas de edad gestacional corregida. Por el contrario, el estudio de O'Connor (6) si reportó diferencias significativas a favor del uso de un fortificador de la leche materna, (incluyendo calcio a 138 mg / 100cc y fósforo a 80 mg / 100 cc) en cuanto a talla y peso 4 semanas posterior al alta.

Densidad mineral ósea

La revisión sistemática de Kuschel publicada en el 2001 (4) también buscó evaluar el impacto de la suplementación de la leche materna con calcio y fosforo exclusivamente sobre la densidad mineral ósea. De acuerdo con la revisión, no existe ningún experimento que dé respuesta a esta pregunta.

Nuevamente se presentó la evidencia aportada por la revisión sistemática publicada por Kuschel en el 2004 (3), con conocimiento previo de que se trataba de una evidencia indirecta, dado que presentó información de fortificadores multicomponente, incluyendo suplementación de proteínas grasas o carbohidratos además de la suplementación de minerales.

La revisión reportó información de estudios clínicos que reportaron desenlaces de densidad mineral ósea para fortificadores multicomponente incluyendo suplementación de calcio y fosforo comparado con leche materna no fortificada y sin suplementación de minerales.

Los resultados mostraron un impacto significativo de la fortificación multicomponente de la leche materna (incluyendo suplementación de calcio y fosforo), en el contenido mineral óseo de neonatos prematuros (Diferencia de medias 8.30 gr /cm, IC 95% 3.84, 12.76), sin embargo el bajo número de pacientes incluidos en los estudios y la gran heterogeneidad de los resultados entre los estudios limitan la validez de los datos.

La búsqueda realizada para la actualización de la información (Anexo) no identificó experimentos clínicos aleatorizados que aportaran información adicional relevante.

Riesgo de fracturas.

Las dos revisiones sistemáticas publicadas por Kuschel (3;4) buscaron evaluar el impacto de la suplementación de calcio y fosforo a la leche materna (exclusiva o a través de fortificadores multicomponente) sobre el riesgo de fracturas de neonatos pretermino. De acuerdo con esas revisiones no hay ningún experimento que dé respuesta a esta pregunta.

La búsqueda realizada para la actualización de la información (Anexo) no identificó experimentos clínicos aleatorizados que aportaran información adicional relevante.

En conclusión, no existe evidencia directa que evalúe el impacto de la suplementación exclusiva de calcio y fosforo a la leche materna, sobre la osteopenia de la prematuridad (crecimiento, densidad mineral ósea y riesgo de fracturas). La única evidencia disponible es indirecta, proveniente de estudios donde la suplementación de calcio y fosforo hacía parte de fortificadores que incluían carbohidratos, grasas y proteínas. Esta evidencia indirecta reporta un impacto positivo en la tasa de aumento de peso y talla, así como un impacto positivo en la medición del contenido mineral óseo, en recién nacidos con peso menor de 1850g. No existe evidencia disponible para ninguno de los desenlaces en neonatos mayores de 1850g, así como no hay estudios que demuestren disminución de riesgo de fracturas.

Dada la debilidad de la evidencia disponible las recomendaciones se basó en consenso de expertos.

5.4.5.7. Requisitos estructurales

Ninguno

5.4.5.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

El beneficio de la suplementación de calcio, fósforo y vitamina D en recién nacido prematuros con peso menor de 1500g o en prematuros justifican posibles riesgos.

5.4.5.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia están de acuerdo con el manejo recomendado para la osteopenia de la prematurez y consideran importante que el manejo sea explicado previamente a los padres.

5.4.5.10. Implicaciones sobre los recursos

Suplementación de calcio y fósforo en recién nacidos prematuros menores de 1500g

5.4.5.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido.

5.4.5.12. Recomendaciones para investigación

Se necesitan estudios clínicos en recién nacidos prematuros que evalúen la efectividad del calcio y el fósforo para la prevención del la osteopenia de la prematurez, como suplemento de la lactancia materna sin hacer parte de los fortificadores.

5.4.5.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros menores de 1500g con suplementación de calcio y fósforo.

5.4.5.14. Referencias

(1) Bueno AL, Czepielewski MA. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. J Pediatr (Rio J) 2008 September;84(5):386-94.

(2) Trindade CE. [Minerals in the nutrition of extremely low birth weight infants]. J Pediatr (Rio J) 2005 March;81(1 Suppl):S43-S51.

(3) Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD000343.

(4) Kuschel CA, Harding JE. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD003310.

(5) Zachariassen G, Faerk J, Grytter C, Esberg BH, Hjelmborg J, Mortensen S et al. Nutrient enrichment of mother's milk and growth of very preterm infants after hospital discharge. Pediatrics 2011 April;127(4):e995-e1003.

(6) O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, Vaughan J, Jefferies A, Campbell DM et al. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. Pediatrics 2008 April;121(4):766-76.

5.5. Tópico 5. Prevención y manejo del dolor asociado a procedimientos y tratamientos

5.5.1. *Preguntas 23 y 34*

5.5.1.1. Pregunta 23

¿Cuáles estrategias farmacológicas de prevención o control del dolor y en que tipo de procedimientos dolorosos han demostrado ser efectivas y seguras en prematuros hospitalizados que son sometidos a procedimientos o tratamientos potencialmente dolorosos (excluyendo intervenciones quirúrgicas)?

5.5.1.2. Respuesta basada en evidencia

Evidencia proveniente de 2 guías de práctica clínica de buena calidad, que realizaron revisiones sistemáticas de estudios comparativos experimentales aleatorios y no aleatorios, y opiniones de expertos muestra claramente que el control del dolor en procedimientos dolorosos o molestos en el recién nacido (prematuro y a término) está justificado no solamente por razones humanitarias sino fisiológicas, ya que el dolor produce alteraciones fisiológicas e inmunológicas severas además e alteraciones neurológicas y conductuales persistentes. La evidencia muestra que el manejo del dolor debe ser proporcional a la intensidad y duración del mismo y el armamentario farmacológico incluye analgésicos no narcóticos y narcóticos, anestésicos locales de uso tópico o infiltración de tejidos y anestésicos generales.

5.5.1.3. Recomendación

23A. Se recomienda el uso de anestésicos tópicos locales para para reducir el dolor asociado con procedimientos dolorosos como punción venosa, punción lumbar e inserción de catéteres endovenosos en recién nacidos prematuros; siempre y cuando el tiempo y el estado clínico lo permitan.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

23B. Se recomienda el uso de anestésicos locales en gotas para disminuir el dolor durante el examen oftalmológico para retinopatía de la prematuridad.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

23C. Se recomienda NO usar anestésicos tópicos o analgésicos sistémicos para el dolor asociado a la punción con lanceta. El control del dolor es inadecuado y no es superior al obtenido con medidas no farmacológicas.

Recomendación fuerte en contra de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

23D. Cuando se espera dolor o disconfort intenso, como en el caso de dolor postoperatorio, se deben utilizar medicamentos sistémicos no opiáceos (acetaminofen, ketamina) u opiáceos (morfina o fentanil), balanceando riesgos y beneficios en cada caso.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

23E. Para el dolor o disconfort asociado con la ventilación mecánica, se debe utilizar sedación y analgesia, preferiblemente con opiáceos.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

23F. En el caso de intubación orotraqueal, siempre que la condición del paciente y la urgencia del procedimiento lo permitan, y si se va a poder ofrecer soporte ventilatorio hasta que se recupere la respiración espontánea, se sugiere administrar sedación y analgesia con opiáceos.

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖ (opinión de expertos)

5.5.1.4. Pregunta 24

¿Cuáles estrategias no farmacológicas de prevención o control del dolor y en que tipo de procedimientos dolorosos han demostrado ser efectivas y seguras en prematuros hospitalizados que son sometidos a procedimientos o tratamientos potencialmente dolorosos (excluyendo intervenciones quirúrgicas)?

5.5.1.5. Respuesta basada en evidencia

Evidencia proveniente de 3 guías de práctica clínica de buena calidad (una local y dos extranjeras), que realizaron revisiones sistemáticas de estudios comparativos experimentales aleatorios y no aleatorios, y opiniones de expertos muestra claramente que el control del dolor en procedimientos dolorosos o molestos en el recién nacido (prematuro y a término) está justificado no solamente por razones

humanitarias sino fisiológicas, ya que el dolor produce alteraciones fisiológicas e inmunológicas severas además e alteraciones neurológicas y conductuales persistentes. Las medidas no farmacológicas tienen efecto al parecer subiendo el umbral de percepción del dolor y acortando la respuesta conductual y fisiológica posterior al estímulo doloroso. En general tienen efectividad moderada y se justifica su uso en procedimientos agudos y leve o moderadamente dolorosos particularmente el asociado a la punción con lanceta. La efectividad aparente varía entre diferentes procedimientos no farmacológicos.

5.5.1.6. Recomendación

24. Se recomienda hacer uso de medidas no farmacológicas como la posición canguro, la contención, el amamantamiento, la succión no nutritiva ó la administración de sacarosa por succión como manejo del dolor de recién nacidos prematuros a quienes se les realizan procedimientos rutinarios, que causan dolor o disconfort leve a moderado y de corta duración (venopunción, punción con lanceta para muestras de sangre capilar, ecografía etc.)

Recomendación fuerte en favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.5.1.7. Alcance y objetivo de la recomendación

Hacer recomendaciones sobre analgesia para procedimientos molestos o dolorosos a todos los clínicos involucrados, en todos los niveles de complejidad de aención del prematuro

5.5.1.8. Fundamentación

Durante mucho tiempo se asumió que las vías del sistema nervioso del recién nacido prematuro por ser rudimentarias no debían conducir el dolor que es una sensación elaborada, por lo que se realizaban los procedimientos dolorosos sin el uso adecuado de analgesia y anestesia. La prevención y tratamiento del dolor debe considerarse como un derecho humano esencial de los recién nacidos, debe formar parte de los objetivos de calidad de la asistencia neonatal, y su medición es necesaria para saber si se alcanzan o no los criterios de calidad. Permitir el dolor es inhumano y anti-ético, ya que se ha demostrado que exposiciones repetidas al dolor tienen el potencial de consecuencias nocivas para el recién nacido al corto y largo plazo.

Desarrollo cronológico de la maduración nociceptiva

En la semana sexta de gestación se inician las conexiones entre neuronas sensoriales y células en el asta dorsal de la médula espinal. A la 20ª semana ya están presentes los receptores sensoriales en superficies cutáneas y mucosas y se han desarrollado el número final de neuronas. A las 24semanas se

completan las conexiones sinápticas entre médula-tronco cerebral-tálamo-corteza. A las 30 semanas las fibras talámicas están completamente mielinizadas y la mielinización de las fibras tálamo corticales está completa a la semana 37

Percepción del dolor en el neonato

Existen datos suficientes para afirmar que antes de las 28 semanas de gestación, el feto ha desarrollado los componentes anatómicos, neurofisiológicos y hormonales necesarios para la percepción del dolor, pero con el inconveniente de que la vía inhibitoria descendente nociceptiva no está funcionalmente madura hasta varias semanas o meses después del nacimiento. En los niños nacidos a término o pretérmino, se ha demostrado una respuesta fisiológica y hormonal al dolor similar, y a menudo exagerada, si la comparamos con la de niños de mayor edad y personas adultas con menor umbral del dolor a menor edad gestacional. En los neonatos se encuentra desarrollado el sistema endocrino, que es capaz de liberar cortisol y catecolaminas en respuesta al estrés doloroso.

Efectos a corto y largo plazo

En los prematuros, a corto plazo se pueden producir hipertensión endocraneana con Hemorragia intracraneana por aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial y disminución de la oxigenación. En caso de dolor intenso como en el postquirúrgico, se alteran los mecanismos de respuesta inmunitaria, aumenta el consumo de oxígeno, el gasto cardíaco y los procesos catabólicos, con hiperglicemia y acidosis láctica, lo que incrementa la posibilidad de enfermedad y muerte postoperatorias. A largo plazo, se pueden producir alteración de la sensibilidad del dolor (que puede durar hasta la adolescencia) y anomalías de comportamiento y neuroanatómicas permanentes. La exposición temprana repetida y prolongada al dolor puede contribuir a alteraciones en el desarrollo cognitivo y de aprendizaje de neonatos.

Manifestación del dolor

Como los recién nacidos no pueden verbalizar su dolor, dependen de que otros reconozcan, evalúen y controlen el mismo, lo cual puede hacer el personal de salud al conocer las respuestas fisiológicas y las respuestas de comportamiento del dolor neonatal

Las alteraciones del comportamiento, la expresión facial y el llanto que acompañan a procedimientos dolorosos o estresantes empezaron a ser adecuadamente interpretados como signos de dolor percibido en la década de los 80 con los trabajos de Anand y Hickley .

La evaluación del dolor debe ser comprensible y multidimensional, realizándose después de cada procedimiento potencialmente doloroso, para evaluar la eficacia de medidas farmacológicas o no farmacológicas.

En los últimos años se han desarrollado diversas escalas para evaluar de forma más precisa el dolor. Lo ideal es que estas escalas puedan ser aplicadas tanto en la investigación como en la clínica, que incluyan los indicadores más específicos y sensibles de dolor y que ofrezcan una alta fiabilidad interobservador, de forma que aunque sean utilizadas por diferentes personas, no pierdan precisión. Entre las escalas que han sido diseñadas para evaluar el dolor en el período neonatal, las más recientes son CRIES, PIPP y NIPS.

Exposición a procedimientos dolorosos

El recién nacido inmaduro o enfermo es con frecuencia sometido a numerosos procedimientos dolorosos y/o estresantes: punciones, inserción de catéteres y sondas, ventilación mecánica, etc. La estimulación dolorosa es repetitiva y se ha documentado convincentemente el efecto negativo de la repetición de estos estímulos dolorosos

Después de un nacimiento prematuro, los recién nacidos se quedan hospitalizados varias semanas. El entorno de las unidades neonatales es muchas veces agresivo para el recién nacido enfermo ya que deben realizarse procedimientos diagnósticos y terapéuticos dolorosos y poco agradables. Además está el dolor originado por las enfermedades o por condiciones como el traumatismo post operatorio. Adicionalmente, especialmente en los niños más inmaduros hay estímulos ambientales que, sobre todo si son prolongados, se perciben como dolorosos: nivel de ruido continuo con picos de más de 100 dB, luz intensa (con ausencia de variación día y noche), que podría tener un impacto negativo para la organización futura del sueño y la ganancia ponderal de los prematuros y asociarse a alteraciones neuroconductuales aún en ausencia de daños estructurales específicos.

Los recién nacidos frágiles suelen ser sobre-estimulados y sufren manipulaciones potencialmente dolorosas o estresantes muy frecuentes mientras están hospitalizados. El número de manipulaciones en una unidad de cuidados intensivos para los cuidados específicos y la toma de exámenes podría ser tan alta como 130 eventos en 24 horas con períodos de reposo que varían entre 4 y 19 minutos.

Los datos de los niveles de manipulación de recién nacidos en unidades neonatales sofisticadas (J. Hernández, Denver, CO, USA, comunicación personal) ilustran tanto la muy elevada frecuencia de manipulación como el hecho de que es inversamente proporcional a la fragilidad, los más inmaduros reciben más intervenciones.

El número usual de procedimientos dolorosos durante una hospitalización según Hernández es de 60 a 100 y varía grandemente según la edad gestacional:

Prematuros 27 - 31 semanas: ~ 134 procedimientos
Prematuros < 27 semanas: ~ 300 procedimientos
Un prematuro < 24 semanas: ~ 488 procedimientos

La analgesia farmacológica, particularmente los opiáceos, aunque necesarios y con efectos claramente benéficos de todas maneras están asociados con exceso de riesgo, particularmente cuando el uso es prolongado. Por estos motivos es necesario utilizar cuando es posible, también medidas no farmacológicas eficaces en el control del dolor, particularmente cuando hay estímulos dolorosos reiterativos.

Efectos de la Posición Canguro durante un procedimiento doloroso
Hay evidencias que muestran que la posición canguro durante un procedimiento doloroso permite disminuir las alteraciones fisiológicas y las expresiones faciales de dolor en el recién nacido prematuro y no hay evidencia de que tenga efectos deletéreos

En niños a término en un experimento controlado aleatorio se documentó que el contacto piel a piel entre la madre y su bebé puede reducir la sensación de dolor durante una punción en el pie. La duración de las expresiones de dolor (muecas, fruncir el ceño, cerrar los parpados, o la acentuación de las líneas de expresión naso labiales) y la duración del llanto se reduje hasta en 80%. El alto índice de cooperación de las madres en los estudios sugiere que este procedimiento puede ser implantado con facilidad en todos los centros hospitalarios.

Mientras que el dolor desorganiza tanto el comportamiento como la calidad del sueño del prematuro y además aumenta la intensidad de la respuesta ulterior del prematuro frente a nuevos estímulos dolorosos, la posición canguro mejora la organización del comportamiento y del sueño del prematuro y podría de ese modo paliar los efectos negativos de los estímulos dolorosos producidos por los procedimientos repetidos que se hacen en prematuros hospitalizados.

5.5.1.9. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

La búsqueda en las bases descritas permitió identificar dos guías de práctica clínica que contestaban a al menos uno de los tópicos de la pregunta planteada.

La primera de ellas fue la guía llamada "Guías de práctica clínica basadas en evidencia para la óptima utilización del método madre canguro de cuidados del recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer" desarrollada por la fundación Canguro y el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana (1). Esta guía evaluó el impacto de la posición canguro como estrategia no farmacológica para el control del dolor asociado a procedimientos invasivos en neonatos pre término.

La guía (1) fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por tres evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvo buena calificación en el dominio "Rigor en la elaboración" (calificación 76%). Se encontró como limitación una baja calificación en el dominio "Independencia editorial" (calificación 43%) por lo que puede ser considerada como base de las recomendaciones con modificaciones.

La segunda guía identificada fue la guía: (2) "*Non-pharmacologic management of procedure-related pain in the breastfeeding infant*", desarrollada por la academia de medicina del amamantamiento (Academy of Breastfeeding Medicine). Nuevamente la guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por dos evaluadores. Los resultados concluyeron una baja calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvo baja calificación en el dominio "Rigor en la elaboración" (calificación 34%), dada por una inadecuada metodología para la selección y evaluación de calidad de la evidencia, así como para la generación de recomendaciones. Por lo anterior se consideró inadecuada para ser utilizada como base de las recomendaciones de esta guía.

La guía de la Fundación Canguro (1) permitió evaluar el impacto de la posición canguro como estrategia no farmacológica para el control del dolor asociado a procedimientos invasivos en neonatos pre término. Al haber sido desarrollada en el país no se evidenciaron limitaciones en la aplicabilidad de las recomendaciones.

La evidencia referente a la efectividad del método canguro como estrategia para control del dolor estaba dada de acuerdo a los desarrolladores de la guía por tres estudios clínicos (3-5).

El estudio de Gray (6) encontró que en niños a término el contacto piel a piel entre la madre y su recién nacido podía reducir la sensación de dolor durante una punción en el pie. La duración de las expresiones de dolor (muecas, fruncir el ceño, cerrar los parpados, o la acentuación de las líneas de expresión naso labiales) y la duración del llanto se redujeron en 65% y 82% respectivamente con respecto al grupo de control. Hallazgos similares fueron documentados por Jhonston (4) en prematuros entre 32 y 36 semanas de edad gestacional y 10 días de nacidos. El mantener a los niños en contacto

piel a piel treinta minutos antes y durante la toma de una muestra de sangre por punción del talón disminuyó las expresiones dolorosas y los cambios fisiológicos asociados a dolor agudo en los 90 segundos siguientes a la punción.

Ludington (5) reportó los resultados de un experimento aleatorio cruzado (Cross over) sobre los efectos fisiológicos provocados por el dolor de la punción en el talón en Posición Canguro versus el mismo proceso doloroso realizado en la incubadora, en 24 niños prematuros. Los resultados mostraron que la frecuencia cardiaca ($P<0,012$) y el tiempo de llanto ($p<0,01$) eran menores cuando se hacía la punción en PC comparado con la incubadora.

Con base en esta información los autores concluyeron que "Hay evidencias que muestran que mantener al niño en la posición canguro durante un procedimiento doloroso permite disminuir las alteraciones fisiológicas y las expresiones faciales de dolor en el recién nacido prematuro y no hay evidencia de que tenga efectos deletéreos". Consideraron adicionalmente un nivel de consenso "unánime" en recomendar el método canguro como estrategia para controlar el dolor en neonatos pre término.
Dado que la guía identificada y analizada no presentó evidencia referente a las demás estrategias seleccionadas, y que los datos presentados para el método canguro debían ser actualizados, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE. Se identificaron ocho revisiones sistemáticas de la literatura que abordaban los tópicos a estudio (5;7-13). (La estrategia de búsqueda utilizada se presenta el anexo).

Los criterios de inclusión para definir que revisiones sistemáticas, y que subgrupos de pacientes serian tenidos en cuenta se presentan en el anexo.

La extracción de los datos se realizó de manera pareada, los resultados de acuerdo con cada estrategia se presentan a continuación.

Posición Canguro
Dos revisiones sistemáticas de la literatura (11;14) evaluarón el método canguro como medida no farmacológica para el control del dolor en neonatos. Se seleccionó como base de la evidencia presentada la revisión de la colaboración Cochrane (14) considerando que fue actualizada más recientemente (Julio 2011) con una calidad adecuada.

Esta revisión incluyó, para esta estrategia, cinco estudios incluyendo información de 236 neonatos. La revisión sistemática evaluó el desenlace de dolor en dos formas: reactividad al dolor definida como las respuestas observadas dentro de los primeros 30 segundos posteriores a la terminación del estimulo doloroso, y regulación del dolor definida como las respuestas observadas después de ese lapso de

tiempo. Adicionalmente los autores refieren que los resultados no fueron divididos por el tipo de medición del desenlace, es decir, si la forma que se utilizo para evaluar el dolor era diferente en los diferentes estudios se presento la diferencia en la media de los resultados de medición así no fuera medido de la misma forma, lo que condiciona una importante heterogeneidad de los resultados. Los resultados de la revisión presentados por *Pillai Riddell* (14) se presentan en el anexo.

Los resultados de la revisión fueron consistentes con una disminución estadísticamente significativa en las mediciones de reactividad y regulación del dolor, diferencia de medias: -1.12 (95% CI -2.04 a -0.21), sin embargo evaluar la importancia en la magnitud del efecto resultó difícil por la forma de medición utilizada.

El análisis de la calidad de los estudios incluidos en la revisión se realizo usando una escala no validada creada por los autores, incluyendo entre otros los criterios recomendados por Cochrane. De acuerdo a esta evaluación los cinco estudios incluidos en este análisis fueron considerados como de calidad satisfactoria o marginal, y ninguno como de calidad baja o desconocida.

De igual forma la revisión de Cignacco (11) informó la reducción del dolor en neonatos pre término, Usando como base de la evidencia el estudio de Johnston, cuando se evaluó utilizando una escala validada (en este caso PIPP), sin embargo no reportó el tamaño del efecto.

Se realizó una actualización de la evidencia desde Julio 2011 a Febrero 2012, evidenciando solo un estudio (15) que evaluó el método canguro como estrategia no farmacológica para control del dolor en neonatos pre término. Dicho estudio realizó la comparación del método canguro cuando era realizado por la madre vs. el padre del neonato, sugiriendo mejor respuesta cuando el método fue realizado por la madre a los 30 y 60 segundos.

Succión no nutritiva

Dos revisiones sistemáticas de la literatura (11;14) evaluaron la succión no nutritiva como medida no farmacológica para el control del dolor en neonatos. Nuevamente se selecciono como base de la evidencia presentada la revisión de la colaboración Cochrane (14) considerando que fue actualizada más recientemente (Julio 2011) con una calidad adecuada.

Esta revisión incluyó, para esta estrategia, cinco estudios incluyendo información de 305 neonatos. Nuevamente la forma de medición de los desenlaces dificulta la evaluación de la importancia del efecto. Los resultados de la revisión presentados por Pillai Riddell se presentan en el anexo.

Los resultados de la revisión son consistentes con una disminución estadísticamente significativa en las mediciones de reactividad y regulación del dolor, diferencia de medias -0.42 (95% CI -0.68 a -0.15), sin embargo evaluar la importancia en la magnitud del efecto resulta difícil por la forma de medición utilizada. De acuerdo con los autores los diferentes estudios sugieren que el alivio del dolor se maximiza si la succión no nutritiva empieza al menos 3 minutos previo al estimulo doloroso.

El análisis de la calidad de los estudios incluidos en la revisión evidencio que 5 estudios incluidos en este análisis fueron considerados como de calidad satisfactoria o marginal, y ninguno como de calidad baja o desconocida.

De igual forma la revisión de Cignacco (11) informó una reducción moderada del dolor en neonatos pre término manejados con succión no nutritiva antes del estimulo doloroso, reportando efectos similares entre neonatos manejados con chupo o algodón impregnado con agua destilada, sacarosa al 24% o glucosa al 10%, sin embargo no reportó el tamaño del efecto.

Se realizó una actualización de la evidencia desde Julio 2011 a Febrero 2012 sin encontrar experimentos clínicos aleatorizados relevantes que evaluaran la succión no nutritiva como método para control del dolor en neonatos pre término.

Contención

Tres revisiones sistemáticas de la literatura (11;12;14) evaluaron la contención como medida no farmacológica para el control del dolor en neonatos. Nuevamente se seleccionó como base de la evidencia presentada la revisión de la colaboración Cochrane (14) considerando que fue actualizada más recientemente (Julio 2011) con una calidad adecuada.

Esta revisión incluyó, para esta estrategia, 6 estudios incluyendo información de 261 neonatos. Los resultados de la revisión presentados por Pillai Riddell (14) se presentan en el anexo.

Los resultados de la revisión fueron consistentes con una disminución estadísticamente significativa en las mediciones de reactividad y regulación del dolor, diferencia de medias -0.97 (95% CI -1.63 a -0.31), los resultados fueron consistentes, sin embargo evaluar la importancia en la magnitud del efecto resulta difícil por la forma de medición utilizada.

El análisis de la calidad de los estudios incluidos en la revisión evidencio que los 6 estudios incluidos en este análisis fueron considerados como de calidad satisfactoria o marginal, y ninguno como de calidad baja o desconocida.

De igual forma la revisión de Cignacco (11) informa una reducción del dolor evaluada por la herramienta PIPP , por el tiempo de llanto y por la frecuencia cardiaca ,en neonatos pre término manejados con contención antes del estimulo doloroso.

La revisión de Obeidat (12) también reporta diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardiaca, estado sueño vigilia, resultados medidos por la herramienta PIPP como formas de evaluar dolor en neonatos pre término.

Se realizo una actualización de la evidencia desde Julio 2011 a Febrero 2012 sin encontrar experimentos clínicos aleatorizados relevantes que evalúen la contención como método para control del dolor en neonatos pre término.

Amamantamiento

Una revisión sistemática de la literatura (13) publicada por la colaboración Cochrane evalúa el amamantamiento como medida no farmacológica para el control del dolor en neonatos.

Dada su adecuada calidad metodológica se seleccionó como base de la evidencia presentada, considerando que debía ser actualizada a partir de abril de 2006.

Esta revisión incluyó tres estudios que evaluaron el amamantamiento como estrategia no farmacológica para el control del dolor, incluyendo información de 74 neonatos. Los autores aclaran que esta información es referente a neonatos a término, ya que ningún estudio ha evaluado el amamantamiento como estrategia para controlar el dolor en neonatos pre término. Los resultados de la revisión presentados por Shah (13) se presentan en el anexo.

Los resultados de la revisión fueron consistentes con una disminución estadísticamente significativa en las mediciones de dolor usando escalas validadas (PIPP) y en la duración del llanto al compararlos con placebo o posicionamiento, no así al compararlos con la administración de glucosa o sacarosa. Adicionalmente también reportaron disminución significativa de la frecuencia cardiaca (Datos no presentados).

Se realizó una actualización de la evidencia desde Abril 2006 a Febrero 2012, (anexo) sin encontrar experimentos clínicos aleatorizados relevantes que evalúen el amamantamiento como método para control del dolor en neonatos.

Sacarosa

Tres revisiones sistemáticas de la literatura (16-18) evaluaron el uso de sacarosa como medida no farmacológica para el control del dolor en neonatos. Las revisiones de Leef (16) y Gaspardo (17) fueron evaluadas como de baja calidad metodológica. Ninguna de las dos revisiones presentó una evaluación de la calidad de los estudios incluidos, ni presentan una descripción clara de la metodología empleada, por lo que no se consideraron adecuadas para fundamentar las recomendaciones. Se seleccionó como base de la evidencia presentada la revisión de la colaboración Cochrane (18) considerando que fue la única con una calidad adecuada. Debe ser actualizada a partir de Agosto de 2009.

Esta revisión incluyó 44 estudios que evaluaron el uso de sacarosa como estrategia no farmacológica para el control del dolor, incluyendo información de 3496 neonatos. Cabe aclarar que si bien los estudios incluyeron tanto neonatos a término como pre término, la revisión no realizó un análisis de subgrupos teniendo en cuenta esta condición, por lo que no fue posible individualizar los estudios que incluyeron exclusivamente pre término. Los resultados de la revisión presentados por Stevens se presentan en el anexo.

Los resultados de la revisión son consistentes con una disminución estadísticamente significativa en las mediciones de dolor usando la escala *Premature Infant Pain Profile Score* (PIPP) a los 30 y 60 segundos, Así mismo se evidencio una disminución significativa en el tiempo total de llanto en segundos -39.26 (IC -44.29 a -34.24) al compararlos destilada, agua destilada en succión no nutritiva o posicionamiento (contención).

La revisión adicionalmente reportó que no hubo una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia cardiaca con el uso de sacarosa.

El análisis de la calidad de los tres estudios incluidos en la revisión evidencio una moderada calidad de los estudios incluidos.

Se realizó una actualización de la evidencia desde Agosto 2009 a Febrero 2012, (Tabla 3) sin encontrar experimentos clínicos aleatorizados relevantes que evaluaran el uso de sacarosa como método para control del dolor en neonatos.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

La búsqueda en las bases descritas nos permitió identificar una guía de práctica clínica que contestara algunos de los tópicos de la pregunta planteada (19).

La guía identificada (APA: *Good practice in postoperative and procedural pain management*) desarrollada por la "*Association of Paediatric Anaesthetists*" (19) evalúa las estrategias farmacológicas en el manejo de dolor en niños que son sometidos a procedimientos dolorosos y cirugías. Esta guía proporcionó recomendaciones específicas para diferentes subgrupos, incluidos los recién nacidos.

Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por dos evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvo buena calificación en el dominio "Rigor en la elaboración" (calificación 85%), y una calificación global de 83%. Los dos evaluadores recomiendaron el uso de la guía con modificaciones para la aplicabilidad local.

La guía de la APA permitió evaluar el impacto de opioides y anestésicos locales en el manejo de algunos procedimientos invasivos en neonatos (toma de muestras sanguíneas, examen oftalmológico, punción lumbar). Dado que fue una guía realizada en el Reino Unido se consideró con limitaciones para la aplicabilidad local.

En esta guía se encontró evidencia referente a manejo de dolor en los siguientes procedimientos: Muestras de sangre (por venopunción o con lanceta), examen oftalmológico para retinopatía, punción lumbar.

Muestras de sangre:
La evidencia referente al manejo farmacológico del dolor en recién nacidos pretérmino se basó en cuatro estudios de moderada y baja calidad según la calificación SIGN dada por los realizadores de la guía (20-23).
La anestesia tópica local redujo el dolor en punción venosa (20-22). Sin embargo, la respuesta al dolor a la punción con lanceta en recién nacidos prematuros no pareció reducirse con la analgesia tópica sola (22), ni con morfina (23).
Examen ocular para retinopatía de la prematuridad:
La mayoría de los estudios incluidos en la guía evaluaron la respuesta al dolor en niños a quienes se les proporcionaron medidas farmacológicas y no farmacológicas para el examen ocular de retinopatía. El único estudio que evaluó únicamente medias farmacológicas fue el de Marsh 2005 (24) en el que la aplicación de gotas anestésicas (Proparacaina HCl) fue mejor que SSN para manejo de dolor al insertar el espéculo. Las características de este estudio de moderada calidad se resumen en el anexo.

Punción lumbar:

Pocos estudios evaluaron el dolor por punción lumbar en recién nacidos. Basado en un único estudio, la guía recomendó la aplicación de anestésico local tópico para disminuir el dolor en punción lumbar en el recién nacido (25). En el anexo se resumen las características y la calidad de este estudio.

Basados en esta evidencia los autores de la guía concluyeron:

En punción con lanceta ni los anestésicos tópicos locales ni la morfina disminuyen el dolor por lo que no los recomiendan.

Recomiendan el uso de anestésicos tópicos locales para disminuir el dolor en punción venosa y en punción lumbar.

Las gotas de anestésicos locales deben usarse siempre para disminuir el dolor en el examen ocular.

Dado que la guía identificada y analizada no presentó evidencia referente a otras intervenciones de interés como ventilación mecánica, y que los datos aquí presentados debían ser actualizados desde octubre de 2007, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE. Se identificaron seis revisiones sistemáticas de la literatura que abordaron los tópicos a estudio (7-10;26). La estrategia de búsqueda utilizada se presenta en el anexo. Se excluyó una revisión sistemática por incluir únicamente niños mayores de 1 año (10). La otra revisión no se tuvo en cuenta en los resultados presentados pues se trataba de una revisión narrativa .

La matriz que identificó las intervenciones en las que se usan diferentes estrategias farmacológicas evaluadas en cada revisión sistemática se presenta en el anexo. Tres de estas revisiones sistemáticas evalúan medidas farmacológicas para el examen ocular (7;8;26) , y una evalúa medidas farmacológicas en ventilación mecánica (9).

Con base en la evidencia disponible se procedió a completar la actualización de las búsquedas según la evidencia disponible para cada intervención, sin encontrar artículos relevantes adicionales por lo que las recomendaciones se basaron en la información de la guía y de las revisiones sistemáticas. Para el procedimiento ´intubación orotraqueal´no se obtuvieron datos de las revisiones sistemáticas por lo que se procedió a hacer una búsqueda completa de estudios primarios (esta búsqueda se muestra en el anexo).

Los criterios de inclusión para definir que revisiones sistemáticas, y que subgrupos de pacientes tenidos en cuenta se presentan en el anexo.

Para la evidencia sobre "manejo farmacológico de dolor en intubación orotraqueal" no se encontraron datos en las revisiones sistemáticas por lo cual se usaron estudios primarios de los cuales solo se incluyó uno para revisión.

Examen ocular para tamizaje de retinopatía:

Tres revisiones sistemáticas de la literatura evaluaron medidas farmacológicas para el control del dolor en prematuros a los que se les hizo examen ocular para tamizaje de retinopatía (7;8;26). Se seleccionó como base de la evidencia presentada la revisión de Dempsey 2011 de la colaboración Cochrane (26), considerando que fue actualizada más recientemente (Noviembre de 2010) y la de mejor calidad según la calificación SIGN. Además esta revisión incluyó el estudio presentado como evidencia en la guía previamente discutida.

Las dos revisiones sistemáticas que no se usaron como base de la evidencia aquí presentada concluyeron lo mismo que la revisión sistemática de Dempsey 2011.

La revisión de Dempsey (26) incluyó dos ensayos clínicos aleatorizados cruzados (24;27) que evaluaron 124 RNPT ≤ 31 semanas de edad gestacional, a quienes se les administraron gotas oftálmicas de proparacaína al menos 30 segundos antes del examen. Ambos estudios usaron la escala de "*Premature Infant Pain Profile*" (PIPP) para medir el dolor. El desenlace se midió de la siguientes formas: valor absoluto de PIPP, PIPP > 12 que definió dolor significativo y aumento del PIPP ≥4 del valor de base. Los desenlaces se midieron al insertar el espéculo y, al minuto y a los 5 minutos de inserción del espéculo.

La administración de las gotas oftálmicas anestésicas locales de proparacaína al menos 30 segundos antes del examen se asoció con una reducción significativa en la puntuación del PIPP al momento de la inserción del espéculo con una diferencia de medias de: -2,5 (IC 95% -2.6 a -0.52) (Figura1). Hubo una reducción no significativa en las puntuaciones absolutas del PIPP al minuto con una diferencia de medias de -1,29 (IC 95% -2.6 a 0.01) y no hubo cambios significativos en las puntuaciones del PIPP a los cinco minutos con una diferencia de medias de 0,12 (IC 95% -1.03 a 1.27) (Figura 2 y 3).

Cuando se evaluó la respuesta al dolor dada por un PIPP > 12 al minuto se encontró una reducción significativa en el número de pacientes que experimentaron dolor con un RR de 0.56 (IC 95% 0.36 a 0.89) u un NNT de 5 (Figura 4); cuando se evaluó la respuesta al dolor mediante un aumento en el PIPP > 4 puntos nuevamente se identificó una disminución significativa en el número de pacientes que sintieron dolor al minuto de iniciado el examen ocualr con un RR de 0.70 (IC95% 0.52 a 0.94) y un NNT de 5.3 (Figura 6). A los cinco minutos, no hubo diferencias significativas de la respuesta al dolor medida

con PIPP > 12 (RR 1.0; IC 95% 0.06 a 15.44) o aumento en el PIPP > 4 puntos (RR 0.38; IC95% 0.10 a 1.53).

Ventilación mecánica:

Para responder a la pregunta de manejo farmacológico del dolor en prematuros manejados con ventilación mecánica se encontró una revisión sistemática de la literatura (9) calificada por 2 evaluadores con la herramienta SIGN como de calidad.

En esta revisión se incluyeron 13 estudios con un total de 1505 recién nacidos a término (37 o más semanas de edad gestacional) y prematuros (menos de 37 semanas de edad gestacional) con ventilación mecánica para tratar cualquier enfermedad respiratoria. La intervención evaluada era cualquier opiáceo comparado con ninguna intervención, placebo u otro analgésico. El desenlace de dolor se evaluó con escalas validadas: el Neonatal Facial Coding System (NFCS) (Sistema de codificación facial neonatal), la Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) (Escala de dolor infantil neonatal) y el Premature Infant Pain Profile (PIPP) (Perfil de dolor de recién nacidos prematuros. Hubo diferencias de los métodos, los participantes y las intervenciones en los 13 estudios incluidos. Tres estudios incluyeron recién nacidos a término y prematuros (16-18) (Pokela 1994; Saarenmaa 1996; Simons 2003). Todos los otros estudios incluyeron sólo recién nacidos prematuros (19-25), de los cuales tres incluían sólo recién nacidos "muy prematuros" (menos de 32 semanas de gestación) (26-28) (Anand 1999; Anand 2004; Guinsburg 1998).

Resultados de la revisión sistemática según la medida de desenlace:

Opioide vs. Placebo:

Escala Premature Infant Pain Profile (PIPP)

Tres estudios usaron la PIPP para evaluar el dolor (3;28;29). El metanálisis mostró que las puntuaciones de PIPP eran menores en los recién nacidos que recibieron el opiáceo comparados con placebo, (diferencia de medias -1,71; IC 95%: -3,18 a -0,24). Cuando las puntuaciones de PIPP de los estudios se agruparon se encontró heterogeneidad considerable y significativa. En el metanálisis de los resultados de los dos estudios que consideraron solamente los recién nacidos muy prematuros (3;28) se encontró que no hubo efectos significativos (diferencia de medias ponderada -2,68; IC 95%: -6,62 a 1,27).

Neonatal Facial Coding System (NFCS)

Un estudio usó el Neonatal Facial Coding System (NFCS). Las puntuaciones del NFCS en el estudio de Guinsburg (30) fueron significativamente menores sólo cuando se evaluaron por el vídeo, no cuando se

evaluaron junto al paciente. No hubo diferencias significativas de las puntuaciones del NFCS junto al paciente entre el grupo con opiáceos y el control (diferencia de medias 0,19; IC 95%: -1,15 a 1,53).

Otras escalas de dolor

En seis estudios se usaron nueve escalas diferentes de dolor no validadas. (Figura 10)

La evaluación junto al paciente de Guinsburg (30) con la escala COMFORT modificada mostró que no hubo diferencias significativas entre los grupos con fentanil y con placebo. El análisis cuidadoso de las grabaciones de vídeo sí mostró una diferencia significativa de la puntuación del dolor a favor del grupo con fentanil, (media (DE) 12,55 (2,98) en el grupo con fentanil versus 14,27 (3,74) en el grupo con placebo).

Orsini (31) encontró una puntuación de dolor significativamente menor en el grupo con fentanil después de 16, 24 y 48 horas de infusión del fármaco de estudio, pero no a las ocho horas o tres, cuatro y cinco días de tratamiento.

Lago (32) encontró una diferencia significativa de las puntuaciones de sedación entre el grupo con fentanil y el grupo sin tratamiento a las 24, 48 y 72 horas con un esquema de dosis de fentanil que mantuvo al lactante sedado pero despierto (según la puntuación de sedación conductual asignada cada dos horas).

Las escalas COMFORT usadas en los estudios de Anand (28) y la escala analógica visual (EAV) usada por Simons (29) no se modificaron significativamente con el tratamiento con morfina comparado con el placebo o con ningún tratamiento.

Se interpretó con cuidado el metanálisis de estos estudios debido a que los tipos de opiáceos y las dosis usadas, las medidas de resultado registradas, y a las diferencias del informe estadístico de los resultados eran muy heterogéneas.

Cuando se combinaron todas las diferentes puntuaciones se encontró un efecto significativo a favor del grupo con tratamiento (diferencia de medias -0,89; IC 95%: -1,46 a -0,31). En el metanálisis de los resultados de los dos estudios que consideraron solamente recién nacidos muy prematuros (28;30) se encontró un efecto significativo a favor de los opiáceos (diferencia de medias -0,66; IC 95%: -1,15 a -0,16).

Intubación orotraqueal:

Al realizar el tamizaje de artículos para evaluar el manejo de dolor en intubación orotraqueal se encontraron un total de 231 artículos; después de la revisión de títulos y abstracts quedaron

seleccionados cuatro artículos para revisión de texto completo (2;6;30) tras lo cual quedó seleccionado uno para responder a nuestra pregunta (30).

El estudio de Pereira e Silva (33) evalúa el efecto analgésico de la morfina vs remifentanil en 20 recién nacidos pretérmino. El dolor se midió con cambios en variables fisiológicas (FC, TA, saturación de oxígeno), y escalas de dolor (NIPS y Comfort). En el texto del artículo refieren que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos relacionadas con el dolor, pero no muestran los datos específicos. Se escribió al autor para obtener estos datos, pero no recibimos respuesta por lo cual este estudio quedó también excluido.

Dado que no se contó con alguna evidencia para evaluar estrategias farmacológicas que han demostrado mayor eficacia y seguridad en la disminución de dolor durante la intubación orotraqueal, la recomendación en este tópico se basó en consenso de expertos.

5.5.1.10. Requisitos estructurales

Ninguno.

5.5.1.11. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de disminuir el dolor en los recién nacidos prematuros cuando son sometidos a procedimientos dolorosos son claros y reducen la morbilidad. Los riesgos potenciales con los analgésicos sistémicos son evaluados en cada caso y utilizados con precaución.

5.5.1.12. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia están de acuerdo con el manejo del dolor en todos los recién nacidos.

5.5.1.13. Implicaciones sobre los recursos

Se deben proveer a todos los centros con unidad de recién nacidos analgésicos tópicos y sistémicos; así mismo debe haber educación del personal de salud y los padres de familia sobre las tácnicas no farmacológicas para reducir el dolor.

5.5.1.14. Vigencia de la recomendación

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

5.5.1.15. Recomendaciones para investigación

Ninguno

5.5.1.16. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos a quienes se les dio manejo según la recomendación de la guía.

5.5.1.17. Referencias

(1) Ruiz J, Charpak N. «Guías de práctica clínica basadas en evidencia para la óptima utilización del método madre canguro en el recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer». Fundación Canguro y Departamento de epidemiología y estadística, Universidad Javeriana 2007.

(2) ABM clinical protocol #23: Non-pharmacologic management of procedure-related pain in the breastfeeding infant. Breastfeed Med 2010 December;5(6):315-9.

(3) Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. Lancet 2004 May 22;363(9422):1673-82.

(4) Johnston CC, Stevens B, Pinelli J, Gibbins S, Filion F, Jack A et al. Kangaroo care is effective in diminishing pain response in preterm neonates. Arch Pediatr Adolesc Med 2003 November;157(11):1084-8.

(5) Ludington-Hoe SM, Hosseini R, Torowicz DL. Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) analgesia for preterm infant heel stick. AACN Clin Issues 2005 July;16(3):373-87.

(6) Gray L, Watt L, Blass EM. Skin-to-skin contact is analgesic in healthy newborns. Pediatrics 2000 January;105(1):e14.

(7) Sun X, Lemyre B, Barrowman N, O'Connor M. Pain management during eye examinations for retinopathy of prematurity in preterm infants: a systematic review. Acta Paediatr 2010 March;99(3):329-34.

(8) Samra HA, McGrath JM. Pain management during retinopathy of prematurity eye examinations: a systematic review. Adv Neonatal Care 2009 June;9(3):99-110.

(9) Bellu R, de Waal KA, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD004212.

(10) Stinson J, Yamada J, Dickson A, Lamba J, Stevens B. Review of systematic reviews on acute procedural pain in children in the hospital setting. Pain Res Manag 2008 January;13(1):51-7.

(11) Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, van Lingen RA, Gessler P, McDougall J et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. Eur J Pain 2007 February;11(2):139-52.

(12) Obeidat H, Kahalaf I, Callister LC, Froelicher ES. Use of facilitated tucking for nonpharmacological pain management in preterm infants: a systematic review. J Perinat Neonatal Nurs 2009 October;23(4):372-7.

(13) Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004950.

(14) Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din OL et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD006275.

(15) Johnston CC, Campbell-Yeo M, Filion F. Paternal vs maternal kangaroo care for procedural pain in preterm neonates: a randomized crossover trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2011 September;165(9):792-6.

(16) Leef KH. Evidence-based review of oral sucrose administration to decrease the pain response in newborn infants. Neonatal Netw 2006 July;25(4):275-84.

(17) Gaspardo CM, Linhares MB, Martinez FE. [The efficacy of sucrose for the relief of pain in neonates: a systematic review of the literature]. J Pediatr (Rio J) 2005 November;81(6):435-42.

(18) Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD001069.

(19) Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M et al. Good practice in postoperative and procedural pain management. Background. Paediatr Anaesth 2008 May;18 Suppl 1:1-3.

(20) Jain A, Rutter N. Topical amethocaine gel in the newborn infant: how soon does it work and how long does it last? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000 November;83(3):F211-F214.

(21) Gradin M, Eriksson M, Holmqvist G, Holstein A, Schollin J. Pain reduction at venipuncture in newborns: oral glucose compared with local anesthetic cream. Pediatrics 2002 December;110(6):1053-7.

(22) Taddio A, Ohlsson A, Einarson TR, Stevens B, Koren G. A systematic review of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. Pediatrics 1998 February;101(2):E1.

(23) Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJ. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. Pediatrics 2005 June;115(6):1494-500.

(24) Marsh VA, Young WO, Dunaway KK, Kissling GE, Carlos RQ, Jones SM et al. Efficacy of topical anesthetics to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. Ann Pharmacother 2005 May;39(5):829-33.

(25) Kaur G, Gupta P, Kumar A. A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns. Arch Pediatr Adolesc Med 2003 November;157(11):1065-70.

(26) Dempsey E, McCreery K. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst Rev 2011;(9):CD007645.

(27) Mehta M, Mansfield T, VanderVeen DK. Effect of topical anesthesia and age on pain scores during retinopathy of prematurity screening. J Perinatol 2010 November;30(11):731-5.

(28) Anand KJ, Barton BA, McIntosh N, Lagercrantz H, Pelausa E, Young TE et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support: results from the NOPAIN trial. Neonatal Outcome and Prolonged Analgesia in Neonates. Arch Pediatr Adolesc Med 1999 April;153(4):331-8.

(29) Simons SH, van DM, van Lingen RA, Roofthooft D, Duivenvoorden HJ, Jongeneel N et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. JAMA 2003 November 12;290(18):2419-27.

(30) Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJ, de Almeida MF, Peres CA, Miyoshi MH. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. J Pediatr 1998 June;132(6):954-9.

(31) Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, Dettorre MD, Stefano JL. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 1996 July;129(1):140-5.

(32) Lago P, Benini F, Agosto C, Zacchello F. Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998 November;79(3):F194-F197.

(33) Pereira e Silva, Gomez RS, Marcatto JO, Maximo TA, Barbosa RF, Simoes e Silva AC. Morphine versus remifentanil for intubating preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007 July;92(4):F293-F294.

5.6. Tópico 6. Manejo del prematuro durante el período de crecimiento estable

5.6.1. *Pregunta 25*

5.6.1.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad y seguridad (regulación adecuada de temperatura, crecimiento, maduración somática, psicomotriz, vínculo y apego, lactancia materna, duración de hospitalización, riesgos nosocomiales como infección) de la utilización del método madre canguro, iniciado tan pronto como el prematuro se estabiliza fisiológicamente y tolera manipulación, por comparación con manejo tradicional en incubadoras?

5.6.1.2. Respuesta basada en evidencia

La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas de experimentos controlados aleatorios y de las revisiones que sustentan guías de práctica clínica sobre el método madre canguro permite afirmar que la utilización del método madre canguro (posición canguro iniciada tan tempranamente como sea posible y tolerado, hasta llegar a posición continua, nutrición basada en lactancia materna, empoderamiento de la madre y la familia en el cuidado hospitalario y ambulatorio del prematuro y egreso oportuno en posición canguro) se asocia con disminución de la mortalidad, regulación térmica apropiada, crecimiento apropiado, estabilización fisiológica y organización neuroconductual temprana y apropiada, establecimiento y mantenimiento apropiado de la lactancia materna, reanudación temprana y apropiada del vínculo de la made hacia el niño con mejores probabilidades de desarrollo de apego seguro y egreso del hospital más temprano.

5.6.1.3. Recomendación

25. Se recomienda la implementación del método madre canguro (posición, nutrición, empoderamiento familiar y egreso oportuno en posición canguro) para todos los recién nacidos prematuros hospitalizados, iniciando la adaptación a la posición canguro lo más tempranamente posible (dentro de los primeros 10 días de vida) prolongando la duración de los períodos de cargado hasta hacerlo de forma continua. Se recomienda mantener la posición canguro hasta que el niño regule temperatura y eventualmente hasta que llegue al término.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Alto ⊕⊕⊕

5.6.1.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al profesional de salud (pediatra, neonatología, enfermera, partera) en el cuidado directo del recién nacido prematuro y/o de bajo peso al nacer en sala de parto o en recuperación, una vez el recién nacido prematuro estabilizado, para tomar la decisión de iniciar la posición canguro (apego y luego posición mantenida cada vez por más tiempo) y la nutrición Canguro (succión no nutritiva, succión directa al seno)

5.6.1.5. Fundamentación

El MMC nace en Bogotá, Colombia. En 1978, el doctor Edgar Rey Sanabria seguido por los Drs. Héctor Martínez Gómez (1979) y Luis Navarette Pérez (1992) en el IMI, desarrollan este método como complemento y a la vez alternativa a los cuidados en incubadora, para los recién nacidos prematuros que habían superado dificultades iniciales y que únicamente necesitaban regulación térmica y alimentarse para crecer. Consistió fundamentalmente en un contacto piel con piel continuo y prolongado (24 horas) entre la madre y su hijo, una promoción de la lactancia materna exclusiva y una salida precoz en posición canguro con seguimiento estricto. Se trata de un método eficaz mientras se respeta los criterios de entrada, salida y de seguimiento, que fomenta la salud y el bienestar tanto del recién nacido como de la madre y de su familia.

Los resultados del MMC superaron las expectativas de sus promotores. Este método de cuidado poco a poco se ha ido extendiendo a muchos centros hospitalarios en todo el mundo. Se ha utilizado no solo en niños prematuros estables sino que cada vez se ha utilizado en niños más pequeños hasta antes de la estabilidad. De tal forma que el MMC actualmente no solo es una alternativa para el cuidado en los países en vías de desarrollo sino que por sus innumerables ventajas ha sido adoptado en países desarrollados como un complemento al cuidado en incubadora. El MMC permite el acercamiento precoz de la madre y el padre al niño. De alguna manera el niño vuelve al que es su ecosistema natural, su madre.El MMC no es una alternativa al incubadora sino un complemento de ella, bien utilizado, permite además un uso racional de los recursos humanos y técnicos disponibles ya que permite el acortamiento de la estancia hospitalaria y así una reutilización de la incubadora para unos niños más críticos.

Los recién nacidos prematuros cuidados bajo el MMC presentan una mayor estabilidad de las constantes vitales.

Durante el MMC los niños consiguen tener un mayor periodo de sueño, siendo esté más profundo y estable; incluso hay estudios que demuestran que la maduración de los patrones de sueño se ve favorecida por el MMC.

El MMC favorece la lactancia materna, incrementando su duración, incluso la producción láctea de las madres
Existe una reducción de las infecciones nosocomiales y la gravedad de las enfermedades que pueden acontecer durante el ingreso de los niños prematuros

Cuando los niños se encuentran en canguro con sus padres sienten menos dolor ante los estímulos dolorosos evitando por tanto, el efecto los efectos no deseados que tiene el dolor sobre los cerebros en desarrollo.

Los padres que cuidan a sus hijos bajo el MMC durante el ingreso en las unidades de cuidados intensivos muestran menores niveles de ansiedad y además posteriormente desarrollan mayor confianza en el cuidado de sus hijos y una mayor atención a sus necesidades.

Impacto de la posición canguro sobre el entorno inmediato del niño en la unidad neonatal
Muchas veces, la posición canguro se inicia de rutina después de la estabilización en la unidad de cuidados intensivos, se continúa luego en cuidados intermedios y después de la salida. El periodo inicial de separación se ve usualmente como un obstáculo para la interacción de los padres con el niño porque impide cargarlo y tocarlo. La introducción de la posición canguro permite acortar este periodo y da a los padres la posibilidad de involucrarse activamente en los cuidados de su bebé. Mientras que el infante está en la posición canguro, los ruidos de su entorno disminuyen al ser absorbidos por la piel y los vestidos de su padre o madre. La posición canguro podría atenuar el impacto negativo y estresante de la unidad de cuidados intensivos. Los reportes en la literatura muestran que en general, los padres aceptan sin problema la posición canguro, se sienten más cercanos a sus niños y experimentan satisfacción al cargar a sus hijos en posición canguro.

Como otros programas dirigidos a disminuir el estrés del ambiente, el MMC demostró favorecer la ganancia de peso y el desarrollo mental.

Impacto de la posición canguro sobre el entorno familiar:
La posición canguro tiene un efecto positivo sobre el entorno familiar. El ambiente físico en la casa se vuelve más estimulante, más organizado y más abierto y con una mayor participación del padre. Como las madres de estos niños más frágiles están más receptivas y mas orientadas a las necesidades de su niño, la familia se vuelve también más receptiva a sus necesidades. Tanto madres como observadores independientes, notaron que los padres estimulan el desarrollo de sus bebés ayudando a que el entorno sea más estimulante y adecuado para ellos.

Hoy en día el cuidado canguro está considerado como una parte esencial de los cuidados centrados en el desarrollo y del método NIDCAP.

5.6.1.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

La búsqueda en las bases descritas permitió identificar una guía de práctica clínica que contestaba directamente a uno de los tópicos de la pregunta planteada. La guía llamada "Guías de práctica clínica basadas en evidencia para la óptima utilización del método madre canguro de cuidados del recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer" (1) desarrollada por la fundación Canguro y el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Esta guía fue (1) evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por tres evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una adecuada calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvo buena calificación en el dominio "Rigor en la elaboración" (calificación 76%). Se encontró como limitación una baja calificación en el dominio "Independencia editorial" (calificación 43%) por lo que se consideró como base de las recomendaciones con modificaciones.

La guía evalúa diferentes desenlaces asociados al cuidado con el método canguro, sin embargo en lo referente a la pregunta planteada solo permitió evaluar uno de los desenlaces considerado por los expertos temáticos como crítico: el tópico sobre duración y cantidad de lactancia materna.

Dada la heterogeneidad en las medidas de desenlace de los diferentes estudios reportados los autores no realizaron metanálisis de los datos. Con base en esta información los autores concluyeron que "Tanto en niños a término como en niños prematuros hay evidencia de que la posición canguro incrementa el establecimiento de amamantamiento exitoso y aumenta la proporción de madres que lactan y la duración de la lactancia". Los mecanismos incluyen tanto efectos biológicos del contacto piel a piel como mecanismos conductuales y emocionales: se disminuyó el tiempo de separación madre-hijo, el personal de salud estimuló la lactancia, entrena apropiadamente a las madres y les dió apoyo eficiente durante el proceso y las madres que mejoraron su vínculo gracias a la posición canguro puedieron sentirse más predispuestas a lactar, lo que a su vez mejoró la calidad del vínculo". Consideraron adicionalmente un nivel de consenso "unánime" en recomendar el método canguro para mejorar los desenlaces en lactancia materna.

La recomendación se basó en 6 ECA (2-7) .Dado que no se realizó combinación de los datos, la guía no presentó información en cuanto al tamaño del efecto, ni precisión del estimativo.

Dado que la guía identificada y analizada no presentó evidencia referente a los demás desenlaces seleccionados, y que los datos presentados para lactancia materna debían ser actualizados, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE. Se identificaron seis revisiones sistemáticas de la literatura que abordan los tópicos a estudio.

Los criterios de inclusión para definir que revisiones sistemáticas, y que subgrupos de pacientes serian tenidos en cuenta son los siguientes:

Población: Neonatos prematuros (definidos como menores de 37 semanas) que se consideren candidatos para la terapia
Intervención: Método Madre Canguro (MMC) definido como la presencia simultánea de al menos los dos siguientes
Posición canguro o contacto piel a piel entre una madre o padre y su recién nacido.
Lactancia materna exclusiva o casi exclusiva
Comparación: Comparación del método contra manejo convencional, en incubadora o en una unidad mínima, hasta lograr un peso adecuado.
Desenlace Como se menciono previamente las revisiones para ser tenidas en cuenta deberían evaluar al menos uno de los siguientes desenlaces considerados como críticos: Mortalidad, duración y cantidad producida de leche materna de la madre, estancia hospitalaria e incidencia de infecciones nosocomiales.

Todas las revisiones sistemáticas cumplieron con los criterios de selección y por tanto fueron evaluadas. En el caso de la RSL de DiMenna (8) y en la RSL de Dood se evidenció que se trataban de revisiones narrativas, y no de revisiones sistemáticas, por lo que no se tuvieron en cuenta dentro de la evidencia presentada.

La extracción de los datos se realizó de manera pareada, los resultados de acuerdo con cada desenlace se presentan a continuación.

Mortalidad

Dos revisiones sistemáticas de la literatura evalúan el impacto del método canguro en la mortalidad de neonatos pretermino. Se seleccionó como base de la evidencia presentada la revisión de la colaboración Cochrane (9) considerando que fue evaluada como de mejor calidad metodológica y fue actualizada más recientemente (Enero 2011).

Esta revisión evalúa para el tópico de mortalidad 9 estudios incluyendo información de 1952 neonatos. La calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue evaluada por los autores encontrando estudios de buena, regular y mala calidad.

La revisión sistemática evaluó el desenlace de mortalidad en tres momentos diferentes: Al alta o edad gestacional de 40-41 semanas, a los 6 meses o a los 12 meses. También evalúa mortalidad global al último seguimiento reportado en cada estudio

Se evidenció una reducción clínica y estadísticamente significativa en las tasas de mortalidad al alta o al momento de cumplir 40-41 semanas de edad corregida (3.4% vs. 5.7%; RR 0.60, 95% IC 0.39 a 0.93; NNT 43, 95% IC 28 a 251) y al último seguimiento (4.7% vs. 7.1%; RR 0.68, 95% IC 0.48 a 0.96; NNT 44, 95% IC 27 a 353). Adicionalmente los autores recalcan que los beneficios fueron evidentes en los subgrupos de neonatos en los que se inicio el método canguro continuo (RR: 0.60, 95% IC 0.38 a 0.96) y entre aquellos que iniciaron la terapia dentro de los 10 primeros días de vida (RR: 0.57, 95% IC 0.36 a 0.89), pero no en los pacientes con método canguro intermitente o en inicio tardío de la terapia. Estos hallazgos se mantuvieron al realizar un análisis de sensibilidad incluyendo solo los estudios con bajo riesgo de sesgo.

Los datos para los análisis de mortalidad a los 6 y 12 meses de edad corregida no fueron significativos, sin embargo el bajo número de eventos en estos subanálisis puede explicar este hallazgo.

La revisión sistemática de Lawn reporto unos datos similares, reportando una reducción clínica y estadísticamente significativa en el riesgo de mortalidad global al comparar el método canguro con cuidado convencional (RR 0.49, 95% IC 0.29 a 0.82).

Se realizo una actualización de la revisión sistemática, buscando estudios publicados desde enero de 2011 hasta febrero de 2012, con la misma estrategia de búsqueda utilizada por los autores de la guía. Se identificaron 7 estudios publicaciones. De ellas ninguna corresponde a experimentos clínicos que evalúen datos de mortalidad.

Lactancia materna

Con miras a actualizar la guía de la Fundación Canguro (1) (que incluye información hasta el 2006) en lo referente a la evidencia y recomendaciones del método canguro en cuanto a lactancia materna se identificaron tres revisiones sistemáticas de la literatura. De ellas la revisión de Ahmed (10) fue evaluada como de baja calidad, dado que excluyo artículos en lengua diferente al inglés, estudios realizados en países en vías de desarrollo y estudios previos a 1999. Por tal razón no se considero adecuada para generar recomendaciones.

Por el contrario las revisiones publicadas por la colaboración Cochrane (9) y por Renfrew (11) fueron calificadas como de alta calidad, con bajo riesgo de sesgo, y por tanto aptas para ser utilizadas como fuente de evidencia para generar recomendaciones.

La revisión de Conde- Agudelo (9) evalúo como desenlace la probabilidad de lactancia materna exclusiva o algún nivel de lactancia materna (exclusiva o parcial) en tres diferentes momentos: al alta o a la semana 40-41 de edad post menstrual, a los 1-3 meses y a los 6-12 meses. Para ello tuvo en cuenta 8 estudios, incluyendo 1440 neonatos.

Los resultados evidencian una diferencia clínica y estadísticamente significativa en la tasa de lactancia materna exclusiva en los neonatos manejados con el método canguro comparados con aquellos manejados con terapia convencional, resultados evidentes al momento del alta (67.4%vs. 56.8%; RR 1.21, 95% CI 1.08 a 1.36) y a los 1-3 meses de seguimiento (86.9% vs. 76.5%;RR 1.20, 95% CI 1.01 a 1.43), a los 6-12 meses de seguimiento parece haber beneficio, sin embargo hay importante imprecisión de los datos (RR 1.29, 95% CI 0.95 a 1.76).

Un efecto similar se evidencia al evaluar la probabilidad de que los neonatos reciban cualquier tipo de lactancia materna (exclusiva o parcial) al alta (88.4% vs. 74.8%; RR 1.25, 95% CI 1.06 a 1.47) y a los 3 meses de seguimiento (79.7% vs. 69.8%; RR 1.14, 95% CI 1.06 a 1.23).

De forma similar la revisión de Renfrew (11) evalúo como desenlace la duración de algún tipo de lactancia materna después del alta hospitalaria. Los resultados mostraron una diferencia clínica y estadísticamente significativa en la probabilidad de recibir algún tipo de lactancia materna al mes (RR 4.76, 95% CI 1.19 a 19.10) y por más de 6 semanas (RR 1.95, 95% CI 1.03 a 3.70). La diferencia en el tamaño del efecto puede deberse a que estos datos se basan en un subanálisis de estudios de alta calidad y realizados en países industrializados.

De acuerdo con lo reportado por Reifrew (11) solo 1 estudio ha evaluado la cantidad de leche materna producida por la madre, (Bleymore y cols 1996) .De acuerdo con sus resultados no hubo diferencias en la cantidad de leche producida entre las madres que cuidaban sus hijos en método canguro y aquellas en método convencional.

Se realizo una actualización de la revisión sistemática, buscando estudios publicados desde enero de 2011 hasta febrero de 2012. Se identificaron 7 publicaciones. De ellas una evalúa específicamente el tópico del impacto del método canguro en la duración de la lactancia materna, si bien no corresponde a

un experimento clínico controlado, sino a una cohorte prospectiva, los resultados sugieren igualmente una asociación positiva entre el método canguro y mayor duración de la lactancia materna.

Estancia hospitalaria

De las revisiones sistemáticas evaluadas, solo la revisión de Cochrane (9) evalúo el impacto del método canguro en la duración de la estancia hospitalaria. Para ello evalúo nueve estudios incluyendo 795 pacientes.

Los resultados son compatibles con una reducción de la estancia hospitalaria en los pacientes manejados en método canguro de 2.4 días (95%CI 0.7 a 4.1), al compararlos con el método convencional, sin embargo existe una gran variabilidad en el tiempo de hospitalización reportado entre los diferentes estudios.

Al realizar la actualización de la guía no se identificaron experimentos clínicos que evalúen el impacto del método canguro en la duración de la estancia hospitalaria.

Infecciones nosocomiales

De las revisiones sistemáticas evaluadas, solo la revisión de Cochrane (9) evalúo el impacto del método canguro en la tasa de infecciones nosocomiales. Para ello evalúo dos estudios incluyendo 777 pacientes. La calidad de estos dos estudios incluidos fue reportada por los autores como de moderada calidad.

Los resultados son compatibles con una disminución del riesgo de infección nosocomial al egreso, clínica y estadísticamente significativa (4.2% vs. 10.1%; RR 0.42, 95% CI 0.24 a 0.73; NNT17, 95%CI 13 a 37).

Al realizar la actualización de la guía no se identificaron experimentos clínicos que evalúen el impacto del método canguro en la tasa de infecciones nosocomiales.

5.6.1.7. Requisitos estructurales

Unidad abierta (acceso de los padres sin restricción), sillas confortables para la madre, fajas de lycra para mantener una posición canguro adecuada.

5.6.1.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de regulación de temperatura, lactancia materna, apego e inmunización son superiores con el uso de la posición canguro en recién nacidos prematuros que el riesgo teórico de mayores episodios de apnea de la prematuridad.

5.6.1.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia están de acuerdo con la implementación del método canguro de manera intrahospitalario, sus beneficios y una adecuada adherencia por parte de la familia y el personal de salud.

5.6.1.10. Implicaciones sobre los recursos

Implementación de un programa madre canguro intrahospitalario y ambulatorio para el segumiento de los recién nacidos y sus cuidadores.

5.6.1.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido

5.6.1.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.6.1.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros que egresan en con programa madre canguro

5.6.1.14. Referencias

(1) Ruiz J, Charpak N. «Guías de práctica clínica basadas en evidencia para la óptima utilización del método madre canguro en el recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer». Fundación Canguro y Departamento de epidemiología y estadística, Universidad Javeriana 2007.

(2) Whitelaw A, Heisterkamp G, Sleath K, Acolet D, Richards M. Skin to skin contact for very low birthweight infants and their mothers. Arch Dis Child 1988 November;63(11):1377-81.

(3) Bier JA, Ferguson AE, Morales Y, Liebling JA, Archer D, Oh W et al. Comparison of skin-to-skin contact with standard contact in low-birth-weight infants who are breast-fed. Arch Pediatr Adolesc Med 1996 December;150(12):1265-9.

(4) Cattaneo A, Davanzo R, Worku B, Surjono A, Echeverria M, Bedri A et al. Kangaroo mother care for low birthweight infants: a randomized controlled trial in different settings. Acta Paediatr 1998 September;87(9):976-85.

(5) Ramanathan K, Paul VK, Deorari AK, Taneja U, George G. Kangaroo Mother Care in very low birth weight infants. Indian J Pediatr 2001 November;68(11):1019-23.

(6) Rojas MA, Kaplan M, Quevedo M, Sherwonit E, Foster LB, Ehrenkranz RA et al. Somatic growth of preterm infants during skin-to-skin care versus traditional holding: a randomized, controlled trial. J Dev Behav Pediatr 2003 June;24(3):163-8.

(7) Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa de CZ, Charpak Y. A randomized, controlled trial of kangaroo mother care: results of follow-up at 1 year of corrected age. Pediatrics 2001 November;108(5):1072-9.

(8) DiMenna L. Considerations for implementation of a neonatal kangaroo care protocol. Neonatal Netw 2006 November;25(6):405-12.

(9) Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;(3):CD002771.

(10) Ahmed AH, Sands LP. Effect of pre- and postdischarge interventions on breastfeeding outcomes and weight gain among premature infants. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2010 January;39(1):53-63.

(11) Renfrew MJ, Craig D, Dyson L, McCormick F, Rice S, King SE et al. Breastfeeding promotion for infants in neonatal units: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 2009 August;13(40):1-iv.

5.6.2. *Pregunta 26*

5.6.2.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la utilización de medidas de control de niveles de luz y ruido, y la implementación de cuidados afinados según el desarrollo ("developmental care"), particularmente el programa NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) en el manejo hospitalario de los recién nacidos prematuros?

5.6.2.2. Respuesta basada en evidencia

Las revisiones sistemáticas sobre la efectividad del programa de cuidado centrado en el desarrollo y maduración del recién nacido prematuro (NIDCAP), no muestran mejoría clara en desenlaces críticos (mortalidad, morbilidad, crecimiento y desarrollo en el mediano y largo plazo, complicaciones neurológicas como hemorragia intraventricular). Las revisiones sistemáticas y los estudios comparativos individuales de NIDCAP contra no intervención sólo detectan mejoría en algunos de los desenlaces a partir de la incorporación de la posición canguro como uno de los componentes de la intervención NIDCAP, lo que sugiere que los efectos beneficiosos significativos pueden ser obtenidos utilizando solamente el Método Madre Canguro.

5.6.2.3. Recomendación

26.A. Se recomienda NO hacer un programa formal de cuidado centrado en el desarrollo y maduración del recién nacido prematuro (NIDCAP), ya que es una estrategia costosa y sin efectividad demostrada.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Bajo ⊕⊖⊖ (los estudios que sugieren efectividad de NIDCAP son de baja calidad)

26.B. Se recomienda adoptar tres de los componentes del NIDCAP en el cuidado del recién nacido: la posición de contención en la incubadora, el control de los niveles de luz y ruido en la unidad de recién nacidos y la utilización del Método Madre Canguro (MMC), que ya fue recomendado independientemente en la presente guía (ver pregunta 25).

Recomendación fuerte para hacer la intervención

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖ (opinión de expertos informada por estudios fisiológicos)

5.6.2.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a clínicos y administradores de URN sobre los aspectos de control del ambiente macro y micro que rodea al prematuro hospitalizado.

5.6.2.5. Fundamentación

Existe un proceso natural de ser padres, este proceso se ve alterado e interrumpido bruscamente en el caso del nacimiento de un bebé prematuro o gravemente enfermo, de tal manera que estos padres son de alguna forma tan prematuros como sus hijos. El trabajo de los profesionales de neonatología incluye el reconocimiento de las competencias de estos niños y de sus padres en la previsión de estrategias para mejorar los cuidados y el acercamiento a estos

Cuando el bebé nace tiene que adaptarse a una situación nueva, para que esto suceda de la forma más natural se debe respetar en lo posible el derecho del bebé al reposo, oscuridad, proximidad, liberación del dolor si lo tuviera, y procurando un cuidado individualizado tanto para él como para su familia. El neonato ingresado en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) es un paciente muy complejo por lo que necesita de un abordaje multidisciplinar óptimo. Los neonatos muy prematuros, son pacientes que experimentan frecuentes manipulaciones durante su ingreso.

Estos niños se encuentran con una diferencia entre el ambiente del medio intrauterino (ambiente húmedo, cálido, estable, protegido de estímulos exteriores y recibiendo entradas sensoriales apropiadas), y el ambiente de la UCIN (frío y seco, ruidoso, iluminación excesiva, fuerzas

gravitacionales, dolor y recibiendo estímulos sensoriales para los que no tiene capacidad de respuesta). Todo ello puede afectar de una manera negativa en el desarrollo del recién nacido.

Competencia del recién nacido

White fue el primero en utilizar este término en el año 1959, haciendo referencia a la capacidad del recién nacido para interactuar con su entorno. Sobre la década de los 70 se desarrolló enormemente dicho concepto, incluyendo las habilidades cognitivas, motoras y la influencia que tiene el bebé en su medio, especialmente en su madre. Brazelton define la competencia como la fuerza principal que mueve al bebé hacia el desarrollo.

Se debe considerar que el recién nacido prematuro tiene una capacidad limitada para organizar su conducta y adaptarse al medio, muy diferente al neonato a término, este no es capaz de rechazar los estímulos no deseados, debido a que ha nacido antes de completar su desarrollo, tiene que asumir funciones vitales que deberían ser realizadas por su madre, con un ambiente con características físicas diferentes y con un sistema nervioso central en etapa de organización.

Uno de los elementos ambientales más importantes al que se enfrenta el recién nacido prematuro es la fuerza de la gravedad. En estos niños una medida muy importante es la contención del cuerpo. De esta forma se les incrementa la sensación de seguridad, proporcionando quietud y auto-control. A estos niños se les puede ayudar colocándoles dentro de un "nido", con las extremidades flexionadas dentro de este, semejando un útero materno artificial, y favoreciendo el encuentro con la línea media.

Competencia de los padres

Papousek y Papousek se dieron cuenta de la existencia de una estrecha relación del apoyo didáctico de los padres con el estado de desarrollo y competencia del bebé. Kang explica que la competencia de los padres incluye estructuras y procesos cognitivos y comportamientos de estos. Los padres mejoran estas estructuras cognitivas cuando se les ayuda a entender la competencia de su bebé, adquiriendo una habilidad para comprender su comportamiento, siendo más receptivos y *comprensivos.*

Competencia de los profesionales

En primer lugar es necesaria una planificación del tratamiento y cuidados individualizados. Los padres deben participar activamente en todos los aspectos del cuidado, desde el acceso a la información sobre la salud de su hijo, a la realización de rutinas diarias, así como a la planificación e implementación del cuidado de estos. Se deben adecuar los horarios y tareas diarias de las unidades para ayudar y proporcionar participación activa a los padres, siendo esta una herramienta clave en la atención neonatal. El profesional que se ocupa del cuidado del niño, se encuentra en una posición ideal para poder guiar a los padres con el objeto de mejorar los cuidados de su hijo y favorecer su desarrollo.

5.6.2.6. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Los desenlaces que se consideraron como críticos, y por tanto candidatos a ser evaluados en la búsqueda de la evidencia fueron los siguientes:

Estancia hospitalaria.
Ganancia de peso.
Calidad del sueño.
Neurodesarrollo.

Dado que no se encontraron guías relevantes, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE. Se identificaron tres revisiones sistemáticas (1-3) de la literatura que abordan los tópicos a estudio. Dos de estas tuvieron un bajo puntaje en la evaluación metodológica por lo que fueron excluidas; la tercera (3) en cambio cumplió los requisitos metodológicos y fue la revisión utilizada como base de la evidencia. La estrategia de búsqueda utilizada se presenta en el anexo.

La extracción de los datos se realizó de manera pareada, los resultados de acuerdo con cada intervención y desenlace se presentan a continuación.

PROGRAMA NIDCAP

Estancia hospitalaria

La revisión sistemática de Symington (3) evalúa el impacto del programa NIDCAP en la duración de la estancia hospitalaria de neonatos pretermino. Para ello evaluó tres estudios incluyendo información de 84 neonatos. La calidad de estos estudios fue evaluada por los autores de la revisión sistemática encontrando estudios de moderada calidad, dada por ausencia de cegamiento de la intervención y problemas en la aleatorización.

Los resultados no demuestran impacto del método NIDCAP en la duración de la estancia hospitalaria (Diferencia de medias -0.25 días, IC 95% -10.81, 10.30**)**. Adicionalmente llama la atención la marcada heterogeneidad entre los estudios, la cual los autores atribuyen a las diferentes edades gestacionales de los neonatos.

Los autores reportan que si encontraron una diferencia clínica y estadísticamente significativa en la duración de la ventilación mecánica. (Diferencia de medias -8.3 días, IC 95% -15.82, -0.77)

Se realizo una actualización de la revisión sistemática, buscando estudios publicados desde enero de 2006 hasta abril de 2012, con la misma estrategia de búsqueda utilizada por los autores de la revisión.

Se identificaron siete (4-10) publicaciones. De ellas 3 corresponden a experimentos clínicos que evalúan el impacto del programa NIDCAP en la duración de la estancia hospitalaria (4;5;7).

El estudio de McAnulty (4) evaluó 107 neonatos menores a 29 semanas y menores a 1250 gr al nacimiento, que requirieron ventilación mecánica. Se evidencia una disminución clínica y estadísticamente significativa en los días de hospitalización de 44 días a favor del grupo manejado por el método NIDCAP (127.78± 109.12 vs 83.59 0921.21, p=0.007). Igualmente reporta una disminución significativa de los días en ventilación mecánica (48.04 días, vs 27.16 p=0.05).

Por el contrario el estudio de Maguire (7) que evaluó neonatos menores a 32 semanas, no demostró un impacto significativo del método NIDCAP en la duración de la estancia hospitalaria (41.5 ev30.9 vs 40.4 0.37.9, p=0.83).

Por último el estudio de Peters (5) no se considera apropiado para ser considerado en la presente revisión ya que incluía el método canguro dentro del método NIDCAP en algunos pacientes, por lo que no se puede evaluar el impacto de uno u otro método de forma diferencial.

Los resultados de estos estudios muestran hallazgos similares a lo reportado en la revisión sistemática de Symington (3), sugiriendo que el impacto podría ser significativo en neonatos con edades gestacionales menores a 29 semanas , pero no es claro el mismo en pacientes con mayor edad gestacional.

Ganancia de peso

La revisión sistemática de Symington (3) evaluó el impacto del programa NIDCAP en el incremento de peso en neonatos pretermino. Para ello evaluó tres estudios incluyendo información de 84 neonatos. La calidad de estos estudios fue evaluada por los autores de la revisión sistemática encontrando estudios de moderada calidad, dada por ausencia de cegamiento de la intervención y problemas en la aleatorización.

Los resultados no demuestran impacto del método NIDCAP en el incremento de peso. (Diferencia de medias 0.89 g / dia , IC 95% -1.98, 3.76). Adicionalmente llama la atención la marcada heterogeneidad entre los estudios.

Se realizo una actualización de la revisión sistemática, buscando estudios publicados desde enero de 2006 hasta abril de 2012, con la misma estrategia de búsqueda utilizada por los autores de la guía. De las 8 publicaciones detectadas dos corresponden a experimentos clínicos que evalúen datos del impacto del programa NIDCAP en la ganancia de peso (4;7).

El estudio de McAnulty (4) calificado como de moderada calidad, evaluó neonatos menores a 29 semanas y menores a 1250g al nacimiento. Se reporta ganancia de peso significativamente mayor hasta las 2 semanas de edad gestacional corregida en el grupo manejado con el método NIDCAP (20.00 gr ± 6.0 vs 23.00 gr ± 6.0, p =0.007)

Por el contrario el estudio de Maguire (7) que evaluó neonatos menores a 32 semanas, no demostró un impacto significativo del método NIDCAP en la ganancia de peso diaria (23.9 gr lu5.8 vs 22.9 gr .85.2, p=0.25).

Los resultados de estos estudios muestran hallazgos similares a lo reportado en la revisión sistemática de Symington (3), dado que no se evidencian diferencias significativas en la tasa de incremento de peso

Neurodesarrollo

La revisión sistemática de Symington (3) evalúa el impacto del programa NIDCAP en el neurodesarrollo de neonatos pretermino. Para ello los diferentes estudios utilizaron escalas diferentes por lo que resulta difícil combinar los datos , Entre ellas están las escalas de Bayley MDI (Mental development index) y PDI (Psychomotor Development Index) a los 9 y 12 meses, la escala de inteligencia de Wechsler y la escala de Prechtl. La calidad de estos estudios fue evaluada por los autores de la revisión sistemática encontrando estudios de moderada calidad, dada por ausencia de cegamiento de la intervención y problemas en la aleatorización.

Los resultados resultan conflictivos, dado que se evidencian efectos significativos del método NIDCAP en los resultados de las mediciones de Bayley MDI a los 9 y 12 meses, sin embargo el resultado de Bayley PDI es favorable a los 9 meses, pero no se documenta efecto a los 12 meses.

De igual forma no se encontraron diferencias significativas en los resultados de las pruebas de Wechsler, a diferencia de la prueba de Prechtl a las dos semanas de edad donde los resultados favorecieron al programa NIDCAP.

Se realizo una actualización de la revisión sistemática, buscando estudios publicados desde enero de 2006 hasta abril de 2012, con la misma estrategia de búsqueda utilizada por los autores de la guía. De las 7 publicaciones detectadas cinco corresponden a experimentos clínicos que evalúen medidas de neurodesarrollo en el contexto de pacientes tratados con el programa NIDCAP (4;6;8-10).

El estudio de McAnulty (4) reportó un resultado significativamente mejor en las evaluaciones de Bayley a los 9 meses tanto en la escala MDI (96.55 ± 21.42 vs 116.24 ± 18.22, p 0.00001), como en la escala PDI (84.29 ± 19.24 vs 99.18 ± 17.30 p 0.0002), asi como un porcentaje significativamente menor de

resultados anormales en la escala de Prescthl (29.9 vs 19.5 p 0.0002). Un segundo estudio de McAnulty (9) reporta los desenlaces de neurodesarrollo a los 8 años de edad de neonatos muy prematuros que fueron manejados con el método NIDCAP, No se encontraron diferencias significativas en el IQ verbal o total de estos pacientes, sin embargo el pequeño número de pacientes evaluados y la altísima tasa de perdidas al seguimiento (mayor al 40%) limitan la validez de los resultados.

Los dos estudios de Als (6;8) son estudios pequeños (30 neonatos cada uno) que evalúan el impacto del método NIDCAP en el neurodesarrollo de neonatos con retardo del crecimiento intrauterino. El primero de ellos (6) reportó que no hay diferencia significativa en las evaluaciones de Bayley a los nueve meses tanto en la escala MDI (92.71 ± 10.23 vs 99.25 ± 9.00, p 0.08), como en la escala PDI (90.82 ± 15.32 vs 96.50 ± 11.47 p 0.26). El segundo (8) reporta que solo hay impacto significativo en la evaluación de los resultados de Bayley MDI a los 9 meses (90.06 ± 11.13 vs 102.83 ± 10.99, p 0.05) sin evidenciar impacto en el resultado de Bayley PDI. Los autores sugieren que el impacto del método NIDCAP en el neurodesarrollo podría ser menor en pacientes con retardo de crecimiento intrauterino al compararlos con neonatos sin esta condición.

Por últimos el estudio de Maguire (10) evaluar 164 neonatos menores de 32 semanas de edad gestacional, reporta que no hay diferencia significativa en las evaluaciones de Bayley a los 1 y 2 años tanto en la escala MDI (100.7 ± 17.8 vs 100.7 ± 17.7, p 0.99), como en la escala PDI (97.3±16.7 vs 9695.9 ± 16.3, p 0.60).

Los resultados de estos estudios muestran hallazgos similares a lo reportado en la revisión sistemática de Symington (3), mostrando resultados conflictivos en las mediciones de las medidas de neurodesarrollo, con algunos estudios reportando diferencias pequeñas a favor de la intervención y otras sin efecto.

Calidad del sueño

Dado que no se encontró información en las revisiones sistemáticas en cuanto al impacto del método NIDCAP en la calidad del sueño de los neonatos, se procedió a realizar una búsqueda de experimentos clínicos aleatorizados encontrando dos artículos que evaluaron este desenlace (11;12).

Ambos estudios fueron clasificados como de baja calidad dado que no tenían enmascaramiento de la asignación ni cegamiento de los evaluadores

Se trata de dos estudios pequeños (de menos de 30 neonatos cada uno) que evaluaron neonatos menores de 30 semanas, determinando el impacto del método NIDCAP en el porcentaje de tiempo de

sueño profundo (Quiet sleep). Ambos estudios reportaron que no existe una diferencia significativa entre los pacientes sometidos a la intervención y los controles.

MEDIDAS PARA CONTROLAR EL MACROAMBIENTE DEL NEONATO (LUZ Y RUIDO)

De acuerdo con la revisión sistemática de Symington[3] solo un estudio ha evaluado el impacto del control simultáneamente de la intensidad de la luz y la disminución del ruido en los neonatos. El estudio de Mann evaluó el impacto de reducir durante las 12 horas de la noche la intensidad de la luz y el sonido durante la hospitalización, posterior a la salida del neonato en la unidad de cuidado intensivo neonatal. El estudio incluyó 41 neonatos menores a 41 semanas de edad gestacional.

Los resultados del estudio sugieren que la ganancia de peso fue significativamente mejor y que la cantidad de horas de sueño fue mayor en aquellos pacientes expuestos a las condiciones descritas. El tamaño del efecto y la desviación estándar de los resultados no fueron reportadas por el autor.

No se encontraron estudios que evaluaran el impacto de medidas de control de estimulación visual o auditiva en la duración de la estancia hospitalaria o en las medidas de neurodesarrollo.

Se realizó una actualización de la revisión sistemática, buscando estudios publicados desde enero de 2006 hasta abril de 2012, con la misma estrategia de búsqueda utilizada por los autores de la guía sin encontrar experimentos clínicos aleatorizados que evaluaran el impacto del control del macro ambiente del recién nacido en los desenlaces seleccionados.

5.6.2.7. Requisitos estructurales

Modificaciones estructurales y generación de políticas para control de luz y sonido

5.6.2.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los cuidados centrados en el desarrollo tipo NIDCAP no han mostrado ser efectivos, es una estrategia costosa, y el método madre canguro incluido en la estrategia de cuidados del desarrollo (NIDCAP) ha mostrado efectividad a corto y largo plazo.

5.6.2.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia están deacuerdo con la no implementación de NIDCAP, consideran que los recursos pueden ser usados en estrategias más efectivas y otros tratamientos que beneficien a los recién nacidos prematuros.

5.6.2.10. Implicaciones sobre los recursos

Modificaciones estructurales (ver anterior)

5.6.2.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido.

5.6.2.12. Recomendaciones para investigación

Se recomienda la investigación de la estrategia de NIDCAP en desenlaces críticos como mortalidad y morbilidad en los recién nacidos prematuros, sin incluir el método madre canguro y poder obtener un efecto válido y directo.

5.6.2.13. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica

5.6.2.14. Referencias

(1) Legendre V, Burtner PA, Martinez KL, Crowe TK. The evolving practice of developmental care in the neonatal unit: a systematic review. Phys Occup Ther Pediatr 2011 August;31(3):315-38.

(2) Wallin L, Eriksson M. Newborn Individual Development Care and Assessment Program (NIDCAP): a systematic review of the literature. Worldviews Evid Based Nurs 2009;6(2):54-69.

(3) Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD001814.

(4) McAnulty G, Duffy FH, Butler S, Parad R, Ringer S, Zurakowski D et al. Individualized developmental care for a large sample of very preterm infants: health, neurobehaviour and neurophysiology. Acta Paediatr 2009 December;98(12):1920-6.

(5) Peters KL, Rosychuk RJ, Hendson L, Cote JJ, McPherson C, Tyebkhan JM. Improvement of short- and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP trial. Pediatrics 2009 October;124(4):1009-20.

(6) Als H, Duffy FH, McAnulty G, Butler SC, Lightbody L, Kosta S et al. NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. J Perinatol 2012 February 2.

(7) Maguire CM, Walther FJ, Sprij AJ, Le CS, Wit JM, Veen S. Effects of individualized developmental care in a randomized trial of preterm infants <32 weeks. Pediatrics 2009 October;124(4):1021-30.

(8) Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Fischer CB, Kosta S, Butler SC et al. Is the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) effective for preterm infants with intrauterine growth restriction? J Perinatol 2011 February;31(2):130-6.

(9) McAnulty GB, Duffy FH, Butler SC, Bernstein JH, Zurakowski D, Als H. Effects of the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) at age 8 years: preliminary data. Clin Pediatr (Phila) 2010 March;49(3):258-70.

(10) Maguire CM, Walther FJ, van Zwieten PH, Le CS, Wit JM, Veen S. Follow-up outcomes at 1 and 2 years of infants born less than 32 weeks after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program. Pediatrics 2009 April;123(4):1081-7.

(11) Ariagno RL, Thoman EB, Boeddiker MA, Kugener B, Constantinou JC, Mirmiran M et al. Developmental care does not alter sleep and development of premature infants. Pediatrics 1997 December;100(6):E9.

(12) Westrup B, Hellstrom-Westas L, Stjernqvist K, Lagercrantz H. No indications of increased quiet sleep in infants receiving care based on the newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP). Acta Paediatr 2002;91(3):318-22.

5.7. Tópico 7, Detección, prevención y manejo de algunos problemas frecuentes y específicos del prematuro: ducto arterioso persistente (DAP) en el prematuro hospitalizado (excluye asociación con otras anomalías), Retinopatía de la prematuridad (ROP) y anemia fisiológica del prematuro

5.7.1. *Preguntas 27 a 29 (DAP)*

5.7.1.1. Pregunta 27

¿Cuál es la utilidad de la realización de ecocardiograma tempranamente (en las primeras 24 horas de vida) en recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP?

5.7.1.2. Punto de buena práctica.

27. No se debe hacer tamización de Ducto Arterioso Persistente (DAP) con ecocardiograma en prematuros asintomáticos (aún con factores de riesgo) en las primeras 24 horas de vida, ya que el ducto se cierre espontáneamente entre los 3 y 7 días de vida. La definición de DAP es precisamente que el ducto sea persistentemente permeable después del tiempo en que se produce fisiológicamente su cierre.

5.7.1.3. Pregunta 28

¿En recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP, intentar el cierre profiláctico farmacológico es mas efectivo (proporción de cierre efectivo del DAP y prevención de sus complicaciones y secuelas) y seguro (complicaciones asociadas a administración de AINE) que el cierre terapéutico?

5.7.1.4. Respuesta basada en evidencia

Cierre profiláctico es la administración de un AINE, dentro de las primeras 24 horas de vida, a todos los neonatos asintomáticos con factores de riesgo para DAP, sin realización previa de ninguna prueba de tamización. Los AINE utilizados son indometacina e ibuprofeno. Cierre terapéutico farmacológico es el tratamiento con un AINE de un recién nacido con DAP con evidencia ecocardiográfica o clínica de repercusión hemodinámica (ej. Falla cardiaca). Cierre farmacológico "dirigido" es la administración de un AINE para intentar cerrar un ducto arterioso ecográficamente permeable pero sin evidencia clínica o ecográfica de repercusión hemodinámica.

La evidencia evaluada muestra que el uso profiláctico de AINE (ibuprofeno o indometacina) en pacientes con factores de riesgo para DAP disminuye la frecuencia permeabilidad del Ducto a los 3 días de vida así como la necesidad de manejo de rescate con inhibidores de ciclooxigenasa o manejo quirúrgico; sin embargo no tiene impacto en ninguno de los desenlaces clínicos calificados como críticos: mortalidad, HIV, hemorragia pulmonar, ECN, DBP y ROP. Por el contrario, la administración de AINE se asocia con riesgo incrementado de falla renal y en el caso específico de ibuprofeno IV, con aumento del riesgo de perforación intestinal.

El cierre farmacológico "dirigido" con Ibuprofeno o Indometacina se asocia con disminución de la progresión del ducto a DAP con repercusión hemodinámica. Sin embargo, el cierre dirigido no cambia el riesgo de ninguno de ninguno de los desenlaces clínicos considerados como críticos o importantes y se asocia con riesgo de falla renal.

5.7.1.5. Recomendación

28.A. Se recomienda NO usar profilácticamente anti-inflamatorios no esteroideos AINE (ibuprofeno o indometacina) para DAP en recién nacidos prematuros asintomáticos, ya que comparado con el cierre farmacológico terapéutico no cambia desenlaces críticos y si presenta riesgos de complicaciones. Esta recomendación incluye el llamado cierre "dirigido".

Recomendación fuerte en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

28.B. Se sugiere NO intentar el cierre farmacológico o quirúrgico del ducto arterioso permeable sin repercusiones hemodinámicas (cierre "dirigido") en recién nacidos prematuros.

Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

5.7.1.6. Pregunta 29

¿Cuál de las siguientes alternativas para cierre farmacológico de DAP con evidencia clínica o ecográfica de repercusión hemodinámica, es más efectiva (cierre exitoso, disminución de desenlaces críticos asociados con el DAP como mortalidad, HIV, hemorragia pulmonar, DBP, ROP y ECN) y segura (falla renal, hemorragia de vías digestivas): Indometacina IV, Ibuprofeno IV o Ibuprofeno oral?

5.7.1.7. Respuesta basada en evidencia

La evidencia proveniente de 3 revisiones sistemáticas de la literatura muestra que la efectividad y seguridad de la administración IV de indometacina o de ibuprofeno son similares para el manejo del DAP con repercusión hemodinámica. Si bien el ibuprofeno IV se asocia con un riesgo de DBP ligeramente mayor que la indometacina IV, el riesgo de elevación significativa de la creatinina es más elevado por indometacina IV.

Sólo en la revisión sistemática más reciente (Neumann 2012) reporta comparaciones ente ibuprofeno oral y la administración IV tanto de ibuprofeno como de indometacina. El ibuprofeno oral tiene una tasa de éxito de cierre de DAP más elevada que el ibuprofeno IV, pero no hay diferencia estadísticamente significativa con respecto a indometacina IV. El ibuprofeno oral se asocia con riesgo menor de elevación de creatinina que la administración IV de indometacina o ibuprofeno. No se evidenció diferencias en ningún otro de los desenlaces de efectividad o seguridad considerados como críticos. Los estudios que comparan ibuprofeno oral contra cualquiera de los INE aplicado por vía IV tienen muy pocos pacientes con pesos menores de 1200 g.

Adicionalmente el ibuprofeno oral está ampliamente disponible en el país (la indometacina no ha sido importada por el representante del fabricante desde 2007 y los costos del ibuprofeno IV son muy elevados).

5.7.1.8. Recomendación

29.A. Se recomienda el uso de AINE (indometacina o ibuprofeno) para el cierre farmacológico del DAP con repercusión hemodinámica, en recién nacidos prematuros. La indometacina y el ibuprofeno administrados por vía IV son equivalentes en efectividad y seguridad.

Recomendación fuerte en favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alto ⊕⊕⊕⊕

29.B. En los prematuros con peso mayor de 1200 g al nacer y DAP con repercusión hemodinámica, se sugiere preferir la administración de ibuprofeno oral, por su efectividad igual o superior a los AINE IV y su amplia disponibilidad y bajo costo de adquisición y administración. No hay suficiente evidencia como para hacer una recomendación sobre su uso en menores de 1200 g de peso al nacer.

Recomendación débil en favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.7.1.9. Alcance y objetivo de la recomendación

Ayudar en la toma de decisiones sobre detección y manejo farmacológico del DAP en prematuros, dirigido a pediatras y neonatólogos que manejan prematuros. Asistir al ministerio de Salud y a las entidades estatales responsables en la identificación de necesidades de abastecimiento de medicamentos efectivos y de costo racional (ej. Indometacina IV).

5.7.1.10. Fundamentación

La persistencia del Ductus Arterioso en el prematuro es una entidad que puede tener consecuencias clínicas importantes, particularmente durante el período de recuperación del síndrome de dificultad respiratoria, al mejorar la ventilación y oxigenación, llevando a disminución de la resistencia vascular pulmonar. Esto ocurre rápidamente y genera un corto circuito izquierda-derecha, el cual incrementa el flujo pulmonar, llevando a edema pulmonar y empeoramiento del estado cardiopulmonar con incremento de días de ventilación mecánica que llevan a Displasia Broncopulmonar, inestabilidad hemodinámica la cual incide sobre una mayor frecuencia de Hemorragia Intraventricular, enterocolitis Necrosante, compromiso renal, parálisis cerebral y muerte.

Fisiológicamente el cierre post natal del ductus ocurre en forma espontánea como consecuencia de la exposición a oxígeno. En los recién nacidos a término, sin enfermedad pulmonar este cierre espontaneo ocurre generalmente hacia los 3 días de vida. En los prematuros el cierre del ductus es más lento y menos predecible por una serie de razones: presentan enfermedad pulmonar con resistencia vascular pulmonar elevada, tienen sensibilidad disminuida del tejido del ductus a la presión parcial de oxígeno, niveles mayores de PGE2 circulante y sensibilidad aumentada del tejido del ductus a la PGE2 y al óxido nítrico.

La incidencia de DAP está inversamente relacionada con la edad gestacional y peso al nacer. La incidencia global en recién nacidos pretérmino es del 50-70%, en <34 semanas de gestación hasta 53%, en <26 semanas hasta un 65 %, en <1.000 g 55- 80%. Un shunt hemodinámicamente significativo debido a la PDA se ha reportado en 40% de los recién nacidos < 1000 gramos y en el 20% de los niños entre 1000-1500g. Son factores de riesgo adicionales el síndrome de dificultad respiratoria del prematuros (SDR) que requiere ventilación y surfactante, la falta de corticoides prenatales, la presencia de sepsis, y el uso liberal del líquidos.

Las primeras descripciones de la historia natural del cierre del conducto en recién nacidos prematuros indicó que éste casi siempre cierra de forma espontánea si se deja solo. Actualmente se dispone de varios estudios, que muestran alta tasa de cierre espontaneo de DAP en prematuros, principalmente en menores de 1500 gr ocurriendo la mayoría entre el 3 y 7 días de vida. Koch describe en <1000g, cierre

espontaneo del ductus en 21% al 3 día, 34% al día 8 y 38% antes del egreso. Nemerofsky encontró en el grupo de < 1500 gr, cierre espontaneo del DAP al 7° día de vida en el 49%, habiendo diferencia estadística al clasificarse por peso: 31% en ≤1000 gr y 67% > 1000 g.

Entonces, cómo identificar un DAP con repercusión hemodinámica que requiera una intervención terapéutica? Desde el punto de vista ecocardiográfico no hay criterios estrictos que determinen la necesidad de cierre de DAP. Lo importante es identificar si el DAP es hemodinamicamente significativo (DAP-HS) lo cual no depende solamente del diámetro del ductus, sino de su repercusión, el flujo transductal, el peso, la edad gestacional, la capacidad de compensación miocárdica y la resistencia vascular pulmonar y sistémica existente. El protocolo de Mcnamara, propone una estratificación de PDA, que reconoce la heterogeneidad en la importancia clínica y ecocardiográfica, y que el DAP-HS es una clínica continua en el que el espectro de enfermedad varía de leve a grave, dependiendo de la magnitud de la derivación ductal. La clasificación se basa principalmente en la gravedad de la enfermedad y la magnitud de enfermedades cardiovasculares, problemas respiratorios y gastrointestinales asociadas. La aplicación del sistema lleva a una mejora en el acceso y una intervención más oportuna de los prematuros más enfermos. La ecocardiografía sola a las primeras horas de vida no puede identificar neonatos con DAP que vayan a desarrollar morbilidades graves como hemorragia intraventricular severa o vayan a morir. Conociendo entonces el carácter fisiológico del DAP con posibilidad de cierre espontaneo entre los 3 y 7 días de vida, aun en los más prematuros, el ecocardiograma como herramienta para establecer un tratamiento se debería programar a las 72 horas de vida como mínimo y será una combinación de datos clínicos, paraclínicos y de seguimiento individualizados para cada paciente la que nos dará respuesta sobre necesidad de intervención.

Otro aspecto relevante es la utilidad del cierre farmacológico profiláctico del DAP, medida abogada debido a la presunción de un altísimo riesgo morbimortalidad en el prematuro. El uso profiláctico de inhibidores de la cicloxigenasa (COX) ha revelado en forma consistente una disminución en la necesidad de cierre quirúrgico, disminución en la incidencia de hemorragia pulmonar y menor incidencia de hemorragia intraventricular grave, sin embargo, nuevamente si se considera una tasa alta de cierre espontaneo que en forma global para los prematuros puede ser del 60%, el realizar un cierre profiláctico expondría innecesariamente a muchos pacientes a efectos adversos serios de éstos medicamentos, entre otros falla renal , perforación intestinal. El tratamiento profiláctico con Indometacina que ha demostrado ser efectivo en la reducción de Hemorragia Intraventricular podría justificar ésta práctica en un grupo bien seleccionado de pacientes de alto riesgo, pero sólo para éste desenlace, sin embargo, no se encuentra una mejoría ni en la supervivencia ni en el estado funcional neurológico (en términos de muerte, parálisis cerebral, retraso del desarrollo psicomotor sordera y ceguera a una edad corregida de 18 meses). En el caso del Ibuprofeno los resultados indican cierre de DAP pero un riesgo mayor de Hipertensión pulmonar severa sin impactar ni en la mortalidad ni en los

desenlaces adversos a largo plazo y no se encuentra la disminución en hemorragia intraventricular observada con Indometacina.

Si se requiere un cierre farmacológico, cuál es el medicamento más indicado? El inhibidor de COX más usado para el cierre terapéutico del DAP es la Indometacina. Numerosos estudios han demostrado que la administración de Indometacina cierra el DAP en aproximadamente 2/3 partes de los prematuros. Las revisiones sistemáticas de la base de datos Cochrane concluyen que la Indometacina reduce la incidencia de DAP, de posterior cierre quirúrgico y de hemorragia intraventricular. Sin embargo, otras morbilidades como enfermedad crónica pulmonar, retinopatía de la prematurez y enterocolitis necrosante no se modifican, como tampoco se modifica la mortalidad. Se piensa entonces que existen otros factores relacionados con inmadurez y morbilidades de la madre como la infección que contribuyen a éstos desenlaces y no varían con el cierre del DAP.

Desde hace algunos años se ha estudiado otro inhibidor COX para el cierre del DAP, el Ibuprofeno. Los estudios primarios experimentales, metaanálisis y revisiones sistemáticas de la literatura muestran que la tasa de cierre de DAP es similar para ambos medicamentos, aproximadamente de 60-80% en poblaciones de prematuros de varias edades gestacionales, entre 24 y 32 semanas, con una eficacia menor y alta recurrencia post tratamiento en los prematuros extremos. Luego de un primer ciclo fallido de tratamiento en menores de 1000 g o 28 semanas de gestación, el cierre exitoso de DAP después de un segundo curso de Indometacina o Ibuprofeno fue de 44% y 40% respectivamente para cada medicamento. Las fallas más frecuentes en cierre espontáneo o farmacológico con uno o dos ciclos de medicamento se dieron en los prematuros más inmaduros, o sea los menores de 26 semanas. El Ibuprofeno no parece ser tan potente vasoconstrictor del lecho cerebro vascular, mesentérico y renal cuando se le compara con la Indometacina. Al analizar efectos secundarios en estudios experimentales primarios y estudios secundarios que comparan los dos medicamentos se encuentra que el riesgo de enterocolitis con Indometacina puede ser hasta 2 veces mayor y que igualmente la vasoconstricción renal es mayor al compararla con Ibuprofeno. Los pacientes que recibieron Ibuprofeno presentaron una frecuencia mayor de Displasia Broncopulmonar, siendo desconocida la explicación para ésta diferencia.

A pesar de que en líneas generales ambos medicamentos son equivalentes, en los países en desarrollo la disponibilidad tanto de Indometacina como de Ibuprofeno endovenoso es limitada y las nuevas presentaciones comerciales son costosas. Ante ésta situación han aparecido estudios hechos en India e Irán donde se analiza la efectividad del Ibuprofeno oral en el cierre de DAP, encontrando una efectividad similar y en algunos estudios inclusive mejor cuando se compara con la presentación endovenosa. Se piensa que esto se debe a una tasa de absorción más lenta para el Ibuprofeno oral con una vida media más larga que la presentación endovenosa permitiendo así un tiempo más prolongado

de exposición del ductus al Ibuprofeno. Sin embargo estos estudios tienen el problema de tamaños de muestra pequeños que no permiten hacer conclusiones de peso.

Las intervenciones médicas y quirúrgicas son ampliamente utilizados para cerrar un DAP en neonatos prematuros. La evidencia objetiva para apoyar estas prácticas no existe, por lo que algunos cuestionan su uso. La evidencia emergente sugiere que los tratamientos para cerrar el DAP pueden ser perjudiciales y es el momento adecuado para cambiar la rutina de la intervención temprana para el cierre del conducto en recién nacidos prematuros. Las revisiones Cochrane de la ligadura quirúrgica profiláctica, indometacina o ibuprofeno profilácticos, tratamiento con indometacina o ibuprofeno, cirugía versus tratamiento médico para el cierre de ductus, encontró que todos los beneficios se limitaron a cierre del conducto, menos ligadura ductal y con indometacina profiláctica menos hemorragia intraventricular (HIV>grado II) y leucomalacia periventricular.

Los datos disponibles actualmente abogan por un tratamiento más tardío y orientado a pacientes con signos de falla cardíaca o repercusión hemodinámica importante. Nemerofsky ha sugerido una excelente estrategia inicial: Abstenerse de tratar a los niños con peso al nacer > 1000g, y posponer el tratamiento hasta por lo menos la segunda semana postnatal en <1000g. La evidencia disponible indica que esto reducirá sustancialmente el número de recién nacidos sometidos a los posibles efectos adversos del tratamiento, sin incurrir en un incremento del riesgo de resultados adversos a largo plazo. Antes que orientar al extremo de no tratar el DAP se debe ver con el beneficio de individualizar las medidas de cierre farmacológico de DAP, antes de establecerlas como manejo rutinario

5.7.1.11. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Previo a la realización de la búsqueda de la evidencia se decidió en conjunto con los expertos temáticos la definición operativa para las preguntas de “cierre profiláctico”, “cierre farmacológico”, “tratamiento dirigido”, “morbimortalidad”, y “complicaciones”.

Se definió cierre profiláctico como la administración de una intervención dentro de las primeras 24 horas de vida, a todos los neonatos con factores de riesgo para DAP, sin realización previa de ninguna prueba de tamizaje. Las intervenciones identificadas con esta intención fueron el uso de indometacina o ibuprofeno.

Se definió cierre farmacológico el tratamiento con indometacina o ibuprofeno, de aquellos pacientes que presenten ductos arterioso hemodinámicamente significativo, definido como la presencia de signos de falla cardiaca, o signos ecocardiográficos como incremento de la relación LA:Ao o flujo doppler positivo.

Se definió tratamiento dirigido, como el manejo farmacológico de pacientes a quienes se detecto por ecocardiograma la presencia de ductus arterioso, pero que no tienen criterios para definirlo como hemodinámicamente significativo.

Se definió morbimortalidad como la presencia de los siguientes desenlaces considerados como críticos por los expertos temáticos :

Disminución en mortalidad
Disminución de frecuencia de hemorragia pulmonar.
Disminución de frecuencia de hemorragia intraventricular.
Disminución en frecuencia de enterocolitis necrosante.
Incidencia de displasia broncopulmonar.
Incidencia de retinopatía de la prematurez.
Se definió complicaciones como la presencia de los siguientes efectos adversos definidos por los expertos temáticos como críticos
Incidencia de falla renal.
Incidencia de perforación gastrointestinal.
La búsqueda en las bases descritas nos permitió identificar una guía de práctica. La guía llamada *"Consensus on timing of intervention for common congenital heart disease." (1)* desarrollada por el grupo de manejo de enfermedades congénitas en India.

Esta guía (1) fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II por dos evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados concluyeron una mala calidad metodológica de la misma. Específicamente se obtuvo baja calificación en el dominio "Rigor en la elaboración" (calificación 0%), la razón de esta calificación es que se presentan las recomendaciones sin mencionarse de forma alguna la metodología para buscar y seleccionar los artículos, ni una forma de evaluación de la calidad de los mismos. Se encontró adicionalmente como limitación una baja calificación en el dominio "Independencia editorial" (calificación 13%) por lo que se considero no utilizarla como base de las recomendaciones.

Dado que la guía identificada y analizada no pudo ser utilizada como base de las recomendaciones por la baja calidad metodológica, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE. Se identificaron 9 revisiones sistemáticas de la literatura que abordan los tópicos a estudio.

En recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP, el cierre profiláctico se asocia con mejor respuesta terapéutica y menos complicaciones cuando se compara con el cierre terapéutico?

Los criterios de inclusión para definir que revisiones sistemáticas serian tenidos en cuenta son los siguientes:

Población: Neonatos prematuros (definidos como menores de 37 semanas o menos de 2500 gr.) en sus primeras 24 horas de vida
Intervención: Uso de ibuprofeno o indometacina como prevención de ductus arterioso persistente.
Comparación: No tratamiento o placebo.
Desenlace Como se menciono previamente las revisiones para ser tenidas en cuenta deberían evaluar al menos uno de los siguientes desenlaces considerados como críticos: Mortalidad, hemorragia pulmonar, hemorragia Intraventricular, enterocolitis necrosante, displasia bronco pulmonar y retinopatía de la prematurez.

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de selección y por tanto fueron evaluadas. Una de ellas evalúo el uso de Ibuprofen[2] y las otras dos el uso de indometacina como estrategias de cierre profiláctico en pacientes con factores de riesgo para DAP.
La extracción de los datos se realizó de manera pareada, los resultados se presentan a continuación.

Ibuprofeno
Una revisión sistemática de la literatura publicada por la colaboración Cochrane (2) evalúa el uso de ibuprofeno como manejo profiláctico en neonatos con factores de riesgo para DAP. Dado que se calificó como de buena calidad se considera adecuada para ser utilizada como evidencia para generar las recomendaciones.

Esta RSL esta actualizada a abril de 2011. Se realizo una actualización con los mismos términos empleados por los autores, sin encontrar ningún experimento clínico aleatorio relevante.

Esta revisión evalúa 5 de los desenlaces considerados como críticos por los expertos temáticos: Mortalidad, hemorragia Intraventricular, enterocolitis necrosante, displasia bronco-pulmonar y retinopatía de la prematurez. Adicionalmente evalúa el riesgo de perforación intestinal y falla renal.
Incluye 7 estudios incluyendo información de 931 neonatos. En general se encontró una calidad moderada de los estudios incluidos.

En la revisión se describe que el uso de ibuprofeno profiláctico disminuyo la incidencia de ductus arterioso persistente a las 72 horas de vida (RR 0.36, IC 95% 0.29 a 0.46; NNT 4, IC 95% 3 a 5), así como la necesidad de tratamiento de rescate con inhibidores de la ciclooxigenasa así como la necesidad de manejo quirúrgico.

Desenlace Mortalidad: No se evidencio impacto clínica ni estadísticamente significativo en la mortalidad a los 28 días de vida.
Desenlace Hemorragia intraventricular: Un efecto similar se evidencio al analizar solo los eventos de hemorragia intraventricular de grado III o IV. No se evidencio impacto clínica ni estadísticamente significativo.
Desenlace Enterocolitis necrosante: Nuevamente no se evidencio impacto clínica ni estadísticamente significativo.
Desenlace Displasia bronco pulmonar: No hubo impacto cínico significativo en el riesgo de enfermedad pulmonar definida como el requerimiento de oxigeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida, entre los supervivientes, asociado con hallazgos clínicos y radiológicos compatibles.
Desenlace Retinopatía de la prematurez: Nuevamente no se evidenció impacto clínica ni estadísticamente significativo.

La revisión sistemática evaluó el riesgo de falla renal asociada al uso de ibuprofeno IV. Se evidencio un aumento estadísticamente significativo de los niveles de creatinina al tercer día después de la administración del medicamento. Diferencia de media s 0.09mg/dL (IC 95% 0.05 a 0.13).

Adicionalmente se evaluó el riesgo de sangrado digestivo asociado al uso de ibuprofeno IV evidenciando diferencias significativas RR 2.03 (IC 95% 1.16 a 3.55) en contra del uso del medicamento. Un hallazgo similar se encontró cuando se evaluó el riesgo asociado al uso de ibuprofeno oral. RR 1.99 (IC 95% 1.13 a 3.50).

Como puede verse la revisión sistemática documenta que el uso profiláctico de ibuprofeno en pacientes con factores de riesgo para DAP disminuye la frecuencia del mismo a los 3 días de vida así como la necesidad de manejo de rescate con inhibidores de ciclooxigenasa y manejo quirúrgico, sin embargo no tiene impacto en ninguno de los desenlaces clínicos considerados importantes por los expertos temáticos, Por el contrario el uso del medicamento aumenta el riesgo de complicaciones como falla renal y hemorragia gastrointestinal.

Indometacina

Dos revisiones sistemáticas de la literatura publicadas por los mismos autores evalúan el uso de ibuprofeno como manejo profiláctico en neonatos con factores de riesgo para DAP. Dado que ambas fueron calificadas como de moderada calidad metodológica se decidió utilizar la más reciente como base de la evidencia para generar las recomendaciones, considerando que tiene información más completa.

Esta RSL esta actualizada a Mayo de 2010. Se realizo una actualización con los mismos términos empleados por los autores, sin encontrar ningún experimento clínico aleatorio relevante.

Esta revisión evalúa los 6 desenlaces considerados como críticos por los expertos temáticos: Mortalidad, hemorragia Intraventricular, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrosante, displasia bronco pulmonar y retinopatía de la prematurez. Adicionalmente evalúa el riesgo de perforación intestinal y falla renal.

Incluyó 19 estudios con información de 2872 neonatos. En general se encontró una buena calidad de los estudios incluidos.

En la revisión se describió que el uso de indometacina profiláctica disminuyó la incidencia de ductus arterioso persistente sintomático (RR 0.44, IC 95% 0.38 a 0.50), así como la necesidad de manejo quirúrgico (RR 0.51, IC 95% 0.37 a 0.71).

Desenlace Mortalidad: No se evidencio impacto clínica ni estadísticamente significativo en la mortalidad RR 0.82 (IC 95% 0.65, 1.03). Un resultado similar se encontró al evaluar mortalidad al último seguimiento (RR 0.96 IC 95% 0.81, 1.12)

Desenlace Hemorragia intraventricular: Se evidencia una diferencia estadísticamente significativa RR 0.88 [IC 95% 0.80, 0.98] NNT 25 (IC 95% 12, 100), si bien llama la atención importante heterogeneidad entre los estudios. Un efecto similar se evidencio al analizar solo los eventos de hemorragia intraventricular de grado III o IV RR 0.66 [IC 95% 0.53, 0.82], sin heterogeneidad importante I^2 :0%

Desenlace Hemorragia pulmonar: No se encontró diferencia clínica ni estadísticamente significativa RR 0.84 [IC 95% 0.66, 1.07].

Desenlace Enterocolitis necrosante: Nuevamente no se evidencio impacto clínica ni estadísticamente significativo. RR 1.09 [IC 95% 0.82, 1.46]

Desenlace Displasia bronco pulmonar: La revisión sistemática evaluó el impacto de la indometacina profiláctica en el riesgo de enfermedad pulmonar definida como el requerimiento de oxigeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida, entre los supervivientes. Este desenlace fue evaluado por un solo estudio. No hubo impacto significativo RR 1.06 (IC 95% 0.92, 1.22)

Desenlace Retinopatía de la prematurez: Nuevamente no se evidencio impacto clínica ni estadísticamente significativo. RR 1.02 [IC 95% 0.92, 1.12]

Efectos adversos:

La revisión sistemática evaluó el riesgo de falla renal asociada al uso de indometacina. Se evidencio un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de pacientes que desarrollaron oliguria o anuria RR 1.90 (IC 95% 1.45, 2.47), sin embargo no se evidencio aumento significativo en los niveles de creatinina después de la administración del medicamento.

Adicionalmente se evaluó el riesgo de perforación intestinal asociado al uso de indometacina sin evidenciar diferencias significativas RR 1.12 (IC 95% 0.71 a 1.79).

Como puede verse la revisión sistemática documenta que el uso profiláctico de indometacina en pacientes con factores de riesgo para DAP disminuye la frecuencia de ductus arterioso sintomático, así como la necesidad de manejo quirúrgico, sin embargo solo tiene impacto en uno de los desenlaces clínicos considerados importantes por los expertos temáticos, disminuyendo el riesgo de hemorragia intraventricular, Por el contrario el uso del medicamento parece aumentar el riesgo de complicaciones como falla renal.

¿En recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP (Ductus Arterioso Persistente), la realización de ecocardiograma en las primeras 24 horas y el tratamiento a aquellos en que se documente ductus, previo al desarrollo del corto circuito izquierda derecha (no hemodinámicamente significativo) "tratamiento dirigido" representa una disminución en la morbimortalidad a corto plazo?

Los criterios de inclusión para definir que revisiones sistemáticas serian tenidos en cuenta son los siguientes:

Población: Neonatos prematuros (definidos como menores de 37 semanas o menos de 2500 g.) con diagnostico de ductus arterioso por ecocardiograma realizado en las primeras 24 horas de vida, sin manifestaciones de compromiso hemodinámico secundario al mismo

Intervención: Uso de ibuprofeno o indometacina como manejo del ductus arterioso.

Comparación: No tratamiento o placebo.

Desenlace Como se menciono previamente las revisiones para ser tenidas en cuenta deberían evaluar al menos uno de los siguientes desenlaces considerados como críticos: Mortalidad, hemorragia pulmonar, hemorragia Intraventricular, enterocolitis necrozante, displasia bronco pulmonar y retinopatía de la prematurez.

Se identificaron 2 revisiones sistemáticas (3;4) que cumplieron con los criterios de selección y por tanto fueron evaluadas. (Tabla 3). Una de ellas evalúo el uso de Ibuprofen (3) y la otra el uso de indometacina (4) como estrategias de tratamiento dirigido en pacientes con DAP sin compromiso hemodinámico.

La extracción de los datos se realizó de manera pareada resolviendo las diferencias por consenso, los resultados se presentan a continuación.

Ibuprofeno

Una revisión sistemática de la literatura publicada por la colaboración Cochrane evalúa el uso de ibuprofeno como tratamiento dirigido en neonatos con DAP sin compromiso hemodinámico significativo. Dado que se calificó como de moderada calidad se considera adecuada para ser utilizada como evidencia para generar las recomendaciones.

Esta RSL esta actualizada a febrero de 2010. Se realizo una actualización con los mismos términos empleados por los autores, encontrando un artículo que evaluaba el uso de ibuprofeno en pacientes con diagnostico de ductus por ecocardiografía dentro de las primeras 24 horas, pero sin compromiso hemodinamico sin embargo correspondía a una cohorte y no un experimento clínico por lo que excluyo.

De acuerdo con la revisión de Ohlsson (2) solo un estudio calificado como de buena calidad, ha evaluado el uso de ibuprofeno comparado contra placebo, como tratamiento dirigido del ductus arterioso, en pacientes con diagnostico ecocargiografico en las primeras horas de vida. El estudio incluyo 136 neonatos menores de 30 semanas a quienes se les administro ibuprofeno durante 3 días con el siguiente esquema: 10 mg/kg el primer día y 5 mg/kg los 2 días siguientes. El estudio evalúo el riesgo de requerir intervención de urgencia RR 0.58 (95% CI 0.38, 0.89), así como los 6 desenlaces considerados como críticos por los expertos temáticos: Mortalidad, hemorragia Intraventricular, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrozante, displasia bronco pulmonar y retinopatía de la prematurez. No se presentaron datos respecto a los efectos adversos renales o gastrointestinales del ibuprofeno.

Como puede verse de acuerdo con el estudio disponible el uso de ibuprofeno como tratamiento dirigido en pacientes con DAP no hemodinámicamente significativo, no tiene impacto estadísticamente significativo en ninguno de los desenlaces clínicos considerados importantes por los expertos temáticos, sin embargo el tamaño pequeño del estudio y los amplios intervalos de confianza de los resultados sugieren que hace falta más información para llegar a una conclusión respecto a este tema.

No se encontró ningún estudio que específicamente evaluara la realización del ecocardiograma dentro de las primeras 24 horas vs en las primeras 72 horas, con tratamiento dirigido con ibuprofeno según los resultados del mismo.

Indometacina

Una revisión sistemática de la literatura (4) publicada por la colaboración Cochrane evalúa el uso de indometacina como tratamiento dirigido en neonatos con DAP sin compromiso hemodinámico significativo. Dado que se calificó como de moderada calidad se considera adecuada para ser utilizada como evidencia para generar las recomendaciones.

Esta RSL esta actualizada a Septiembre de 2002. Se realizo una actualización con los mismos términos empleados por los autores. Se encontraron tres estudios potencialmente relevantes para la actualización de la Revisión sistemática, sin embargo ninguno de ellos evaluó los desenlaces considerados por los expertos temáticos como relevantes. Por lo que se excluyeron.

De acuerdo con la revisión de Cooke (4) solo dos estudios pequeños incluyendo en total información de 75 neonatos, han evaluado el uso de indometacina comparado contra placebo, como tratamiento dirigido del ductus arterioso, en pacientes con diagnostico ecocargiografico en las primeras horas de vida.

Ambos estudios fueron calificados como de baja calidad dado que tuvieron un seguimiento incompleto y tuvieron problemas en el cegamiento de la evaluación de desenlaces.

De acuerdo con esos estudios el uso de indometacina reduce el riesgo de progresión a ductus arterioso sintomático (RR 0.36, IC 95% 0.19, 0.68) comparado contra placebo. La tabla 19 presenta el impacto del tratamiento dirigido con indometacina sobre 5 de los desenlaces considerados como críticos por los expertos temáticos: Mortalidad, hemorragia Intraventricular, enterocolitis necrosante, displasia bronco-pulmonar y retinopatía de la prematurez. No se presentaron datos respecto a los efectos adversos renales o gastrointestinales del ibuprofeno.

Como puede verse de acuerdo con la información disponible el uso de indometacina como tratamiento dirigido en pacientes con DAP no termodinámicamente significativo no tiene impacto estadísticamente significativo en ninguno de los desenlaces clínicos considerados importantes por los expertos temáticos, sin embargo el tamaño pequeño de los estudios y los amplios intervalos de confianza de los resultados sugieren que hace falta más información para llegar a una conclusión respecto a este tema.

Al igual que en el caso del ibuprofeno, no se encontró ningún estudio que específicamente evaluara la realización del ecocardiograma dentro de las primeras 24 horas vs en las primeras 72 horas, con tratamiento dirigido con indometacina según los resultados del mismo.

En recién nacidos prematuros con diagnóstico de DAP, el cierre farmacológico con Ibuprofeno comparado con Indometacina se asocia a mayor respuesta terapéutica con menos complicaciones?
Los criterios de inclusión para definir qué revisiones sistemáticas, y qué subgrupos de pacientes serían tenidos en cuenta son los siguientes:

Población: Neonatos prematuros (definidos como menores de 37 semanas) con DAP hemodinámicamente significativo, definido como la presencia de signos de falla cardiaca, o signos ecocardiográficos.
Intervención: Ibuprofeno oral o intravenoso
Comparación: Indometacina
Desenlace Como se menciono previamente las revisiones para ser tenidas en cuenta deberían evaluar al menos uno de los siguientes desenlaces considerados como críticos: mortalidad, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematurez, falla renal, perforación gastrointestinal.

Cuatro revisiones sistemáticas cumplieron con los criterios de selección y por tanto fueron evaluadas. Tres de estas revisiones sistemáticas compararon el efecto de ibuprofeno intravenoso con indometacina intravenosa, y solo una comparó el efecto de ibuprofeno oral con indometacina intravenos.

Teniendo en cuenta que 3 revisiones sistemáticas evaluaron el efecto de ibuprofeno intravenoso comparado con indometacina intravenoso, se decidió usar como base de la evidencia el estudio más reciente, ya que los 3 fueron evaluados como de calidad moderada. Para los desenlaces que no estaban reportados en esta revisión se usaron datos de las otras revisiones. Como se muestra a continuación, para la mayoría de los desenlaces los resultados de las 3 revisiones sistemáticas fueron similares. Los resultados de la revisión sistemática de Neumann 2012 (5) se usan como base de la evidencia presentada en cuanto a la comparación de indometacina versus ibuprofeno oral.
La extracción de los datos se realizó de manera pareada, a continuación se presentan los datos para las diferentes intervenciones evaluadas:

Ibuprofeno intravenoso vs Indometacina intravenosa:
Se encontraron tres revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia del ibuprofeno intravenoso comparado con indometacina intravenosa para el cierre del DAP.

En la revisión de Thomas 2005 (6)se incluyeron 9 estudios, en la revisión de Gimeno 2007 (7) se incluyeron 10 estudios y en la de Jones 2011 (8), que es la más reciente, se incluyeron 11 estudios (que incluyen todos los estudios de las revisiones anteriores).

Algunos de los desenlaces que consideramos críticos para esta guía no fueron analizados en la revisión más reciente, pero si en las otras 2, por lo cual los datos presentados se tomaron cuando estaban disponibles de la guía más actualizada (8), y si no estaban disponibles se tomaron de las otras dos revisiones. Para cada desenlace evaluado, se presentan los resultados de la revisión más reciente, y un comentario breve de los resultados de las otras revisiones.

Se realizó una actualización de los datos teniendo en cuenta los criterios de búsqueda de la revisión de (8), sin encontrar estudios relevantes adicionales, por lo que la recomendación se basó en la información presentada en las revisiones sistemáticas.

La calidad de estos estudios en las dos revisiones sistemáticas (7;8) fue evaluada con la escala de Jadad donde se tiene en cuenta la aleatorización, cegamiento de la asignación, cegamiento a la intervención, y pérdidas en el seguimiento: una puntuación de 5 indica estudios de alta calidad, y calificaciones de 1 y 2 indican estudios de baja calidad. La mayoría de los estudios incluidos en las revisiones tuvieron calificaciones de 1 y 2, y únicamente dos fueron evaluados de buena calidad. En la revisión sistemática de Thomas (6) aunque describen haber tenido en cuenta la calidad de los estudios primarios no explican como la calificaron.

A continuación se presentan los resultados para cada uno de los desenlaces de interés. Los resultados para cada una de las revisiones se resumen en la tabla 24. Como resumen de los resultados de las tres revisiones sistemáticas, no se encontró diferencia significativa entre el ibuprofeno IV y la indometacina IV en cuanto al cierre del DAP, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematurez, mortalidad y compromiso gastrointestinal. Se vio un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar crónica en el grupo de ibuprofeno IV, y una disminución del riesgo de oliguria en el grupo de ibuprofeno.

Desenlace 1: Cierre del DAP:
Los datos que se presentaron para este desenlace fueron tomados de la revisión de Jones (8). Diez de los estudios incluidos en la revisión evaluaron este desenlace, con los que concluyen que el ibuprofeno intravenoso es igual de efectivo que la indometacina intravenosa para cerrar el DAP pues no se encontró diferencia estadísticamente significativa (RR 1.00, IC 95% 0.93 a 1.08).

Dos de las revisiones sistemáticas (6;7) mostraron resultados concordantes con la revisión sistemática de Jones 2011 (8) , sin diferencias estadísticamente significativas en el fracaso del cierre del DAP (RR 0.96, IC 95% de 0.74 a 1.26) en la de Gimeno 2007 (7), ni diferencias en el cierre del DAP (RR 1.02, IC 95% 0.94 a 1.10) en la de Thomas (6).

Desenlace 2: Enterocolitis Necrosante:

Seis de los estudios primarios informaron sobre enterocolitis necrosante. En ninguna de las tres revisiones sistemáticas se encontraron diferencias significativas: Jones 2011 (8) reporta un RR de 0.60 (IC 95% de 0.27 a 1.33); Gimeno 2007 (7) reporta un RR de 0.60 (IC 95% de 0.27 a 1.31); y Thomas (6) un RR de 0.62 (IC 95% de 0.27 a 1.41).

Desenlace 3: Hemorragia Intraventricular:

Seis estudios evaluaron este desenlace. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y los datos son concordantes entre las 3 revisiones sistemáticas: Jones 2011 (8) RR: 1.16 (IC 95% de 0.61 a 2.21); Gimeno (7) RR: 0.68 (IC 95% de 0.33 a 1.41); Thomas (6)RR: 0.73 (IC 95% de 0.45 a 1.20).

Desenlace 4: displasia Broncopulmonar:

En el metanálisis de Jones 2011 (8) se encontró un aumento significativo en el riesgo de enfermedad pulmonar crónica con un RR 1.28, IC 95% 1.03 a 1.60. En este caso definen enfermedad pulmonar crónica como requerimiento de oxigeno a los 28 días de vida o a las 36 semanas de edad gestacional corregida.

En la revisión de Thomas 2005 (6) los resultados son congruentes con los resultados obtenidos por Jones 2011, pero solo incluyó 2 estudios para el análisis. El riesgo de enfermedad pulmonar crónica fue mayor en los que recibieron ibuprofeno IV que en los que recibieron indometacina IV con un RR de 1.37 (IC 95% de 1.01 a 1.86). El único que no encontró diferencia significativa fue Gimeno, quien definió displasia broncopulmonar como requerimiento de oxígeno a los 28 días de vida sin importar la edad gestacional postconcepcional. En esta revisión hubo una tendencia a un aumento de la incidencia de DBP a los 28 días de vida en el grupo de ibuprofeno comparado con el grupo de indometacina, pero no fue estadísticamente significativo, RR de 1.32 (IC 95% de 0.99 a 1.76).

Desenlace 5: Retinopatía de la prematurez:

Para este desenlace solamente Gimeno 2007 (7) y Thomas 2005 (6) proporcionaron datos y en ninguno de los dos hubo diferencias significativas entre los grupos. Gimeno 2007 reportó un RR de 0.72 (IC 95% de 0.39 a 1.32), y Thomas un RR de 0.74 (IC 95% de 0.40 a 1.35).

Desenlace 6: Mortalidad:

Este desenlace fue evaluado en las revisiones de Jones 2011 (8) y Gimeno 2007 (7). En la revisión de Jones (8) no explicaron la definición operativa de mortalidad, sinembargo no encontró diferencias significativas con un RR de 0.99 (IC 95% 0.55 a 1.80) para este desenlace. En el metanálisis de Gimeno 2007 (7) no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas durante la

hospitalización (RR 0.86, IC 95% 0.44 a 1.69) ni en la mortalidad en los primeros 30 días de vida (RR 1.17, IC 95% 0.41 a 3.31).

Desenlace 7: Compromiso renal:
Este desenlace se analizó en las revisiones sistemáticas de Gimeno 2007 (7) y de Thomas 2005 (6) donde evaluaron la oliguria como marcador de compromiso renal. En el estudio de Thomas (6) se midió el efecto con la diferencia de medias del gasto urinario en los dos grupos encontrando que la disminución del gasto urinario fue menor en el grupo de ibuprofeno que en el de indometacina (DM 0.74, IC 95% 0.55 a 0.94). Consistente con este hallazgo, Gimeno (7) reportó una menor proporción de neonatos con oliguria (< 1 cc/kg/h) en el grupo de ibuprofeno estadísticamente significativa con un RR de 0.23 (IC 95% de 0.10 a 0.51).

Desenlace 8: compromiso gastrointestinal:
Únicamente la revisión sistemática de Thomas 2005 (6) evaluó la presencia de compromiso gastrointestinal que lo definieron como sangre oculta en heces, sangrado gástrico, o perforación intestinal. En esta revisión no se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos con un RR de 0.86 (IC 95% 0.28 a 2.70).

Ibuprofeno oral vs Ibuprofeno intravenoso o Indometacina intravenosa:
Se analizó una revisión sistemática que evaluó la eficacia del ibuprofeno oral comparado con indometacina intravenosa para el cierre del DAP.

En esta revisión sistemática incluyeron 5 experimentos clínicos aleatorizados que analizaban un total de 258 recién nacidos. Dos experimentos evaluaron ibuprofeno oral versus ibuprofeno IV, y tres compararon ibuprofeno oral versus indometacina.

Se realizó una actualización de los datos teniendo en cuenta los criterios de búsqueda de la revisión de Neumann 2012 (5), sin encontrar estudios relevantes adicionales, por lo que la recomendación deberá basarse en la información presentada en esa revisión.

Los cinco estudios de la revisión fueron experimentos clínicos aleatorizados, pero la calidad metodológica de algunos de los estudios fue limitada por que los métodos de aleatorización no fueron claros, la forma de asignación al tratamiento no fue clara, y no en todos se cegó la intervención ni la evaluación. Los dos estudios que compararon ibuprofeno oral versus intravenoso se calificaron de buena calidad, y los 3 estudios que compararon ibuprofeno oral versus indometacina IV fueron de moderada calidad.

Como resumen de los resultados de la revisión sistemática, no se encontró diferencia significativa entre ibuprofeno oral comparado con ibuprofeno IV o indometacina con respecto a los desenlaces de mortalidad al egreso, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematurez, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar.

Desenlace 1: Cierre del DAP:
El metanálisis mostró que el ibuprofeno oral es mejor que el intravenoso para cerrar el DAP siendo menos frecuente la falla en el cierre con ibuprofeno oral que con ibuprofeno IV (RR 0.41, IC 95% 0.23 a 0.73); no se encontró diferencia entre ibuprofeno IV e indometacina IV con respecto a la falla en el cierre del DAP (RR 0.94, IC 95% -0.21 a 0.17).

Desenlace 2: Enterocolitis Necrosante:
Se describieron menos casos de ECN al usar ibuprofeno oral comparado con indometacina IV (RR 0.53, IC 95% 0.27 a 1.03), pero no es significativo. En la revisión el autor consideró que existió una tendencia a favor del ibuprofeno oral. No se vio diferencia entre ibuprofeno oral versus parenteral (RR 0.98, IC 95% 0.33 a 2.90).

Desenlace 7: Compromiso renal:
Cuatro estudios reportaron los niveles de creatinina sérica 72 horas después de terminado el tratamiento. Los niveles de creatinina eran significativamente menores con ibuprofeno oral comparado con ibuprofeno IV (diferencia de medias de -11.5 µmol/l, IC 95% -22 a -0.9); igualmente se encontró una diferencia a favor del ibuprofeno oral al compararlo con intravenoso (diferencia de medias -23.9 µmol/l, IC 95% -28.3 a -19.4).

Desenlaces 3 (Hemorragia Intraventricular), 4 (displasia Broncopulmonar), 5 (Retinopatía de la prematurez), 6 (mortalidad), 7 (compromiso gastrointestinal:
No se encontraron diferencias significativas entre ibuprofeno oral comparado con ibuprofeno IV o indometacina con respecto a los desenlaces de mortalidad al egreso, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematurez, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar.

5.7.1.12. Requisitos estructurales

Ninguno

5.7.1.13. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios del ibuprofeno oral para el cierre farmacológico terapéutico del DAP en recién nacidos prematuros son mayores que los riesgos, pues es una intervención segura, efectiva y debajo costo.

5.7.1.14. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los participantes están de acuerdo con las recomendaciones, expusierón sus experiencias y dudas sobre la entidad y el tratamiento.

5.7.1.15. Implicaciones sobre los recursos

Por el bajo costo del ibuprofeno oral para el cierre farmacológico del DAP con repercusión hemodinámica, este debe estar disponible en todos los centros con unidad de recién nacidos del país.

5.7.1.16. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión permanente sobre el manejo del ductus arterioso persistente en los recién nacidos prematuros.

5.7.1.17. Recomendaciones para investigación

Se recomienda, la investigación de la efectividad y seguridad del tratamiento con ibuprofeno oral para el DAP con repercusión hemodinámica en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer.

5.7.1.18. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de niños prematuros manejados según la recomendación.

5.7.1.19. Referencias

(1) Consensus on timing of intervention for common congenital heart disease. Indian Pediatr 2008 February;45(2):117-26.

(2) Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;(7):CD004213.

(3) Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;(4):CD003481.

(4) Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD003745.

(5) Neumann R, Schulzke SM, Buhrer C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Neonatology 2012;102(1):9-15.
(6) Thomas RL, Parker GC, Van OB, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. Eur J Pediatr 2005 March;164(3):135-40.
(7) Gimeno NA, Modesto A, V, Morcillo SF, Fernandez GC, Izquierdo M, I, Gutierrez LA. [Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: review and meta-analysis]. An Pediatr (Barc) 2007 October;67(4):309-18.
(8) Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011 January;96(1):F45-F52.

5.7.2. *Preguntas 30 y 31 (ROP)*

5.7.2.1. Pregunta 30

¿Cuál es el riesgo de aparición de Retinopatía de la Prematuridad (ROP por sus siglas en inglés) de acuerdo con la edad gestacional al nacer y la presencia de factores de riesgo adicionales?

5.7.2.2. Respuesta basada en evidencia

La incidencia de ROP de cualquier grado, y sobre todo la de ROP lo suficientemente severa como para poner en riesgo la visión del prematuro ha venido declinando en los países desarrollados. En países como los Estados Unidos, Canadá, Gran Bretaña y Alemania hoy día es excepcional que un prematuro sin factores adicionales de riesgo (oxígeno terapia con FIO2 elevada, ventilación mecánica, anemia, transfusión, enfermedad general grave, administración de EPO) presente ROP que amenace la visión si ha nacido después de la semana 31 de gestación.

La situación es diferente en países de ingresos medios (datos de incidencia de Turquía, China, Indonesia), donde a la semana 32 sigue habiendo riesgo importante de ROP que amenace la visión.
En Colombia no hay datos publicados, pero la base de datos del Programa Madre Canguro Integral (PMCI) de la Fundación Canguro tiene información válida y muy precisa para estimar la incidencia en Bogotá en los últimos 10 años (2001-2011).

La casi totalidad de los prematuros egresados vivos de URN que son remitidos al PMCI desde 2001, ha sido tamizada con retinoscopia indirecta por un mismo retinólogo neonatal experto, lo que permite determinar de forma exacta la incidencia en esta cohorte de prematuros. Esta es, con mucho y hasta donde alcanza nuestro conocimiento, la serie mas grande en el mundo, de prematuros tamizados y seguidos con oftalmoscopia indirecta por un mismo retinólogo.

Los datos confirman los hallazgos reportados en algunos países de ingresos medios y bajos: en Bogotá existe riesgo significativo de ROP en prematuros nacidos después de la semana 32. La incidencia de ROP de cualquier grado está entre el 1.7% (sobre la semana 37) y el 3.2% (semanas 33 y 34) y la incidencia de ROP que amenace la visión y requiera de intervención urgente (foto o criocoagulación) es de alrededor de 0.5% a partir de la semana 33 de edad gestacional. De hecho, 4 de los 9 prematuros que en10 años han presentado pérdida de la visión o secuelas visuales graves nacieron entre las semanas 33 y 36 de edad gestacional. Ver tabla a continuación.

Programa Madre Canguro Integral
Incidencia de ROP según Edad Gestacional al nacer. Bogotá, 2001-2011

Edad gestacional al Nacer	ROP cualquier Grado	ROP leve	ROP que amenaza visión	ROP secuelas graves - ceguera	Total niños tamizados o diagnosticados
<31 semanas	357 (34.1%)	292 (27.9%)	65 (6.2%)	3/65	1048
31 - 32 sem.	124 (22.2%)	105 (10.4%)	19 (1.9%)	2/19	1014
33 – 34 sem.	61 (3.2%)	54 (2.9%)	7 (0.4%)	1/7	1886
35 – 36 sem.	31 (1.9%)	21 (1.3%)	10 (0.6%)	3/10	1638
37 sem	7 (1.7%)	4 (1%)	3 (0.7%)	0/3	419
Total	580 (9.7%)	476 (7.9%)	104 (1.8%)	9/104 (8.7%)	6005

Calidad de la evidencia: Alto ⊕⊕⊕

5.7.2.3. Pregunta 31

¿Cuales pacientes y a qué edad (gestacional, cronológica) deben someterse a un tamizaje sistemático para detección de retinopatía de la prematuridad?

5.7.2.4. Recomendación

31.A. Se recomienda tamizar para ROP a todos los RN prematuros con factores de riesgo significativos para presentar ROP que amenace la visión

31.A.1. Tamizar a todos los prematuros con edad gestacional inferior a 33 semanas al nacer.

31.A.2. En los prematuros con edades gestacionales al nacer entre 33 y 36 semanas, se debe tamizar a todo niño que tenga algún factor de riesgo diferente de la edad gestacional. Dado que algunos de los factores de riesgo pueden no haber sido adecuadamente documentados en la historia clínica, en caso de duda se debe solicitar tamización para ROP.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕

31.B. La tamización consiste en una retinoscopia por oftalmoscopia indirecta realizada por oftalmólogo con entrenamiento y experiencia demostrados Se debe tamizar al menos a las 4 semanas de vida extrauterina y luego de llegar a la semana 32 de edad gestacional.

Nota: El esquema de seguimiento después del examen inicial y las conductas subsecuentes exceden el alcance de la presente guía, pero el seguimiento debe continuarse hasta que se complete la vascularización normal de la retina o hasta que los cambios de ROP hayan regresado o se haya realizado el manejo urgente y oportuno de ROP que amenace la visión.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕

31.C. Se recomienda el uso de anestésicos locales en gotas para disminuir el dolor durante el examen oftalmológico para retinopatía de la prematuridad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: moderado ⊕⊕⊖

5.7.2.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Dirigida a personal médico (neonatólogos, pediatras, médicos generales) y paramédico (enfermeras, auxiliares de enfermería) relacionado con el manejo intrahospitalario del prematuro así como a personal vinculado a programas de seguimiento (programa canguro) y control ambulatorio en consulta externa.

5.7.2.6. Fundamentación

En su embriología la retina es avascular hasta la semana 16 de gestación posterior a la cual inicia la proliferación de una red arteriovenosa que parte del nervio óptico hacia el borde anterior de la retina, lográndose la vascularización completa de la periferia nasal a la semana 32 y de la periferia temporal en la semana 40. Cualquier noxa que atente contra el normal desarrollo de la vasculatura retiniana en el recién nacido prematuro se convertirá en un factor desencadenante de retinopatía (enfermedad proliferativa de los vasos sanguíneos) con el subsecuente riesgo de ceguera.

Esta patología se suele presentar en dos fases (que se superponen en algún grado), la primera de ellas una fase aguda, en la cual se interrumpe la vasculogénesis normal y se observa respuesta retiniana a una lesión y la segunda una fase de proliferación tardía o crónica de membranas hacia el vítreo, durante la cual se producen desprendimientos traccionales de la retina, ectopia y cicatrización de la mácula, lo que lleva a una pérdida considerable de visión, pudiendo llegar a la pérdida total de ésta.

Se ha relacionado con un desbalance en la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el déficit del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) como consecuencia de variaciones fluctuantes en la tensión arterial de oxígeno, razón por la cual los estados de hipoxia e hiperoxia que favorecen el desarrollo de esta entidad deben ser evitados durante el monitoreo continuo neonatal. Otros factores de riesgo relacionados al desarrollo de la retinopatía son la exposición constante a la luz ambiental, candidemia, genéticos, trasfusionales, choque e hipoperfusión, acidosis, sepsis, esteroides postnatales, ductus persistente, deficiencia de vitamina E, uso de indometacina, asistencia respiratoria mecánica; sin embargo, ninguno de estos ha demostrado una relación causal directa.

El desarrollo tecnológico actual ha aumentado la sobrevida de recién nacidos prematuros extremos con el consecuente riesgo de desarrollar ROP siendo en este momento la principal causa de ceguera en América Latina. La frecuencia de ROP en países en desarrollo se reporta de 21.7% hasta 71.2% considerándose una patología prevenible en el 50% de los casos con un tratamiento oportuno a base de cirugía láser y crioterapia si no hay laser accesible.

Para poder llegar a este diagnóstico es necesario realizar un tamiz a todos los prematuros con riesgo de desarrollar este problema En los países desarrollados se ha controlado el problema con programas de diagnóstico temprano e intervenciones oportunas dirigidas directamente a los recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos de peso o menores de 30 semanas de edad gestacional; sin embargo en varios estudios se ha descrito en los mayores de 1500 gramos de peso al nacer con factores de riesgo asociados un importante compromiso hasta un 13 a 19% de ROP en estos pacientes. Dada la fisiopatología de esta entidad y el manejo a veces más agresivo con el cual se maneja los niños prematuros en nuestro país, se considera pertinente incluir dentro del tamizado a todos los prematuros prematuros de menos de 37 semanas que fueron hospitalizados mas los niños no hospitalizados pero que tuvieron cualquier de los factores de riesgo descrito anteriormente pero que reaccionaron de manera positiva y inmediata y se quedaron con sus madres Cada unidad puede monitorear sus bebes prematuros para poner rápidamente un corte que sea de peso o de edad gestacional pero que garantiza que no se les escapa ningún candidato a desarrollar una ROP.

Los datos PMCI/Fundacion Canguro Cohorte 2011 de 9500 niños prematuros<37 semanas evaluados por ROP muestran que 23% de los niños que tenían una ROP de cualquier grado (443) tenían más de 1500gr de los cuales 25% fueron intervenido con laser y tres quedaron ciegos.

La clasificación internacional de la retinopatía del prematuro se describe a continuación y es de relevancia ya que de esta depende el tratamiento y pronóstico de esta patología:

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

ESTADIOS

Estadio 1. Línea de demarcación: una línea fina blanca que separa la retina vascular de la avascular

Estadio 2. Cresta monticular: la línea de demarcación que aparece en el estadio 1 aumenta de volumen y se extiende fuera del plano de la retina

Estadio 3. Existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo

Estadio 4. Desprendimiento de retina subtotal. Se subdivide en 4A si la mácula está aplicada y 4B si la mácula está desprendida

Estadio 5. Desprendimiento de retina total

Enfermedad "plus" es un término descriptivo que se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior e indica que hay actividad. Puede acompañar a cualquier estadio de la retinopatía

Retinopatía umbral se refiere a la existencia de 5 sectores horarios continuos o 8 acumulativos con un estadio 3 "plus" en la zona 1 o 2

LOCALIZACIÓN

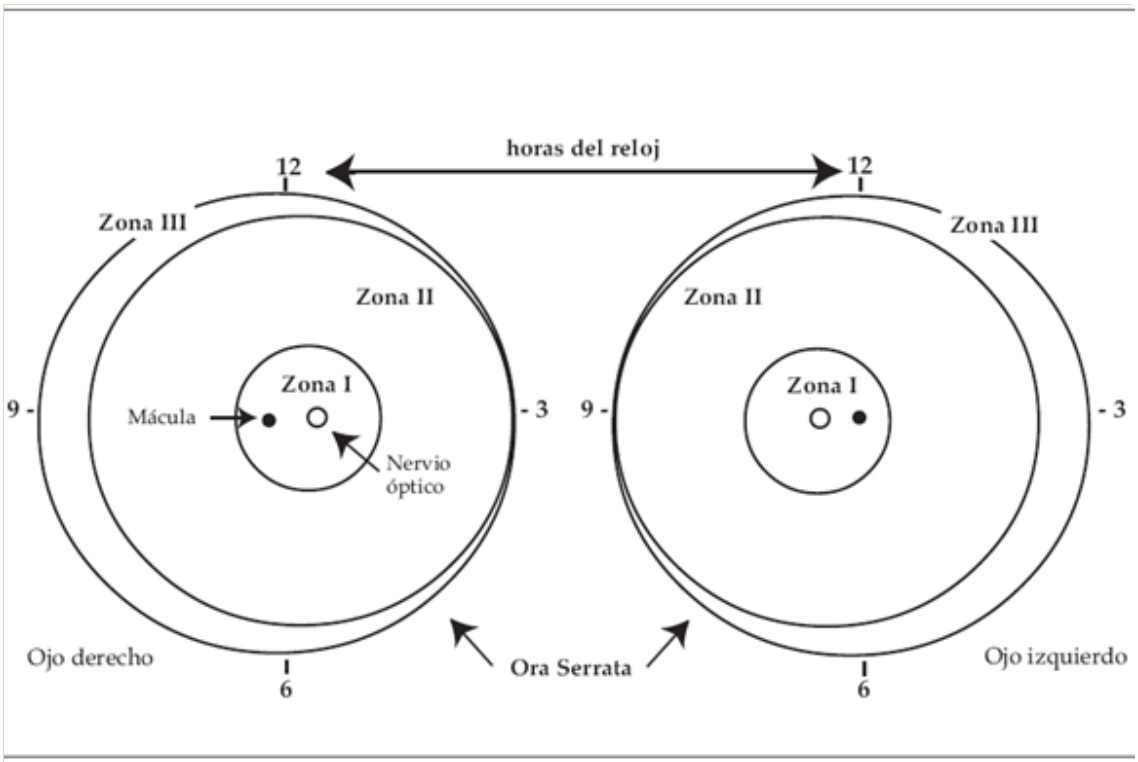
Zona 1. Es un círculo cuyo radio es 2 veces la distancia entre la papila y la fóvea

Zona 2. Comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona 1 hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal

Zona 3. El espacio semilunar restante, por fuera de la zona 2

EXTENSIÓN

Se describe la extensión de la retinopatía en sectores horarios



La clasificación se da de acuerdo a la ubicación y el grado de la cicatrización que ha ocurrido en la retina; del grado de compromiso retiniano deriva la conducta de seguimiento con posibilidad de autolimitación de la patología o progresión de la misma con necesidad de manejo con láser o crioterapia.

Siendo una patología prevenible que puede ocasionar un grado severo de discapacidad, se hace importante definir a cuáles recién nacidos y en qué momento de su vida postnatal debe realizarse el tamizaje para detección temprana de la ROP.

5.7.2.7. Resumen de hallazgos de la evidencia y su relación con las recomendaciones

Ver Respuesta basada en evidencia, 5.7.2.2

5.7.2.8. Requisitos estructurales

Acceso a oftalmólogo entrenado y equipo de oftalmoscopia indirecta para todos los prematuros menores de 32 semanas. Sistemas adecuados de remisión oportuna

5.7.2.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

La detección y tratamiento oportunos de ROP que amenace la visión prácticamente reduce a 0 el riesgo de ceguera. El asegurar el acceso es demandante pero los riesgos y costos están claramente justificados

5.7.2.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

La preservación de la visión es altamente valorada por los padres

5.7.2.11. Implicaciones sobre los recursos

Formación y distribución de recurso humano capacitado (retinólogos neonatales, equipos de diagnóstico y tratamiento) Indispensable sistemas de regionalización y remisión oportuna y eficiente.

5.7.2.12. Vigencia de la recomendación

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

5.7.2.13. Recomendaciones para investigación

Estimación periódica de riesgo de ROP en Colombia, para ajustar recomendación.

5.7.2.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de menores de 32 semanas oportunamente tamizados para ROP

5.7.3. *Preguntas 32, 33 y 34 (Anemia fisiológica de la prematuridad)*

5.7.3.1. Pregunta 32

¿Cuáles medidas han sido propuestas y son efectivas para la prevención de la anemia temprana de la prematuridad (entre las semanas 2 y 8 de vida extrauterina) y la disminución del número de transfusiones?

5.7.3.2. Respuesta basada en evidencia.

Las maniobras propuestas son: restringir pérdidas iatrógenas, favorecer la transfusión placentaria, estimular la hematopoyesis (EPO, que se discute en las recomendaciones 33 y 34 y administrar

sustratos necesarios para síntesis de hemoglobina) y hacer más estrictos los criterios para indicar transfusiones.

5.7.3.3. Punto de buena práctica

32.A. Se deben adoptar 2 estrategias generales autoevidentes (que no necesitan demostración empírica) para prevenir la aparición de anemia temprana o disminuir la necesidad de transfusiones en los recién nacidos prematuros:

32.A.1. Disminuir las pérdidas de sangre iatrogénicas minimizando el número y volumen de las flebotomías (agrupar muestras, monitorización no invasiva, micrométodos de laboratorio).

32.A.2. Aportar los nutrientes necesarios para mantener la hematopoyesis y disminuir la hemólisis y en particular administrar hierro, preferiblemente en la forma de sulfato ferroso.

Nota aclaratoria: La administración temprana de hierro y otros sustratos necesarios para la síntesis de hemoglobina fue evaluada en experimentos clínicos que examinaban estrategias de prevención de anemia que incluían administración de EPO. Debido a que de acuerdo con la evidencia actualmente disponible no se recomienda el uso de EPO profiláctica (ver recomendaciones subsecuentes) la aplicabilidad de los resultados de estudios de administración temprana de hierro y otros nutrientes es limitada. Se anexa la tabla que describe recomendaciones de expertos (Academia Americana de Pediatría, Sociedad Canadiense de Pediatría, Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición) basados en estimaciones de requerimientos y extrapolando utilidad de la época en que se recomendaba EPO.

Recomendaciones de la ingesta oral de hierro para recién nacidos prematuros estables				
Suplementación recomendada				
Organización	**Población y dosis (mg/kg dL1)**	**Inicio**	**Duración**	**Consideraciones adicionales**
Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics47	Recién nacidos con lactancia materna: 2.0 Recién nacidos alimentados con leche de fórmula: 1.0 Durante uso de rHuEPO : hasta 6.0	1 mes	12 meses	Solo fórmulas con fortificación de hierro deben ser utilizadas para los recién nacidos que tengan una alimentación con leche de fórmula.
Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society56	Peso al nacer R 1000 g: 2.0–3.0 Peso al nacer < 1000 g: 3.0–4.0	6–8 semanas	12 meses de edad corregida	Leche de fórmula con 12 mg/L de hierro debe usarse para alcanzar los requerimientos de hierro de los recién nacidos con peso al nacer de 1000g. La suplementación oral adicional de hierro es necesario para los recién nacidos que tengan alimentación con leche de fórmula con peso al nacer < 1000 g.
Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition57	Recién nacidos con lactancia materna: 2.0–2.5 (máximo, 15 mg/d) Recién nacidos alimentados con leche de fórmula: 2.0–2.5 (máximo, 15 mg/d) de todas las fuentes	No más tarde de 8 semanas	12–15 meses	Leche de fórmula que contenga 10–13 mg/L de hierro es necesaria para alcanzar los requerimientos totales de hierro sin necesidad de suplementación. Retarde la suplementación oral de hierro hasta que la transfusión de globulos rojos haya terminado.

5.7.3.4. Respuesta basada en evidencia para pinzamiento de cordón

La evidencia sugiere que un retraso moderado en el pinzamiento de cordón en recién nacidos prematuros mejora la volemia y disminuye la necesidad de transfusiones por anemia de la prematuridad. No es claro el efecto sobre mortalidad o hemorragia intraventricular. El retraso en el pinzamiento del cordón en prematuros se asocia con elevación de los niveles promedio de bilirrubina.

5.7.3.5. Recomendación

32.B.1. Se recomienda diferir el pinzamiento del cordón umbilical entre 30 y 60 segundos en recién nacidos prematuros para favorecer la transfusión placentaria y ayudar con la prevención de la anemia de la prematuridad.

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

32.B.2. Solo se tolera un pinzamiento inmediato si la vida o la integridad del recién nacido está en riesgo y requiere de intervenciones médicas inmediatas (que no pueden ser postergadas más de 30 segundos).

Recomendación fuerte a favor de la intervención.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

Nota: Se adoptó la misma recomendación de la pregunta número 6 sobre atención en sala de partos.

5.7.3.6. Respuesta basada en evidencia (criterios transfusionales)

Hay una revisión sistemática que incluye dos estudioos que comparan criterios estrictos y liberales de trasfusión, que no mostró diferencias en mortalidad, ROP, displasia broncopulmonar o en lesión cerebral de cualquier severidad medida por ecografía cerebral. Hubo discreta disminución en la proporción de transfundidos y en el número de transfusiones pero no en la exposición a múltiples donantes. Uno de los dos estudios (Iowa) encontró más episodios de apnea en el grupo de criterios estrictos y un exceso de lesiones cerebrales significativas que se puede interpretar como que los criterios liberales de transfusión de ese estudio, que mantienen a los niños con niveles de Hb más elevados, protegen contra lesión cerebral y apnea. Esta evidencia no permite recomendar el uso de criterios restrictivos, pues se podría estar poniendo en riesgo la integridad del cerebro de estos niños.

5.7.3.7. Recomendación

32.C. Se recomienda NO utilizar criterios estrictos (bajos niveles de Hb) para decidir transfusión, ya que no disminuyen la exposición a múltiples donantes cuando hay un programa de donante único, y podrían incrementar el riesgo de lesión cerebral significativa. Adicionalmente no hay evaluaciones a gran altitud con presiones barométricas y por tanto presiones parciales de O2 bajas, como Bogotá.

Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

Nota: Cada institución de acuerdo con sus circunstancias (altura sobre el nivel del mar, programas de transfusión locales, niveles de tecnología) debe generar sus propias políticas de transfusión a recién nacidos prematuros.

5.7.3.8. Pregunta 33

En prematuros con riesgo de anemia temprana de la prematuridad en quienes no esté indicada la expansión aguda de la volemia o el manejo de anemia aguda severa, o exanguíneo-transfusión

(candidatos a transfusiones con volúmenes bajos -10-20 ml/Kg), ¿la administración temprana de eritropoyetina EPO (antes de los 8 días de edad) previene o disminuye el número de transfusiones, el volumen total transfundido, la exposición a múltiples donantes sin incrementar el riesgo de mortalidad y complicaciones asociadas a anemia temprana de la prematuridad o al tratamiento?

5.7.3.9. Respuesta basada en evidencia

Los hallazgos principales de una revisión sistemática Cochrane mostraron que el efecto preventivo o atenuador de la EPO temprana es modesto (en riesgo de transfusión, cantidad de sangre transfundida y número de donantes), no impacta sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad seria (ej. DBP) y se asociaba con un riesgo incrementado de presentar retinopatía de la prematuridad (ROP) clínicamente importante (grado 3 o más).

5.7.3.10. Recomendación

33. En prematuros con riesgo de presentar anemia temprana fisiológica de la prematuridad se recomienda NO administrar EPO temprana (dentro de los primeros 8 días de edad) para prevenir o disminuir las transfusiones y la exposición a múltiples donantes. El efecto beneficioso es modesto e incrementa el riesgo de retinopatía de la prematuridad.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.7.3.11. Pregunta 34

En prematuros con riesgo de anemia temprana de la prematuridad en quienes no esté indicada la expansión aguda de la volemia o el manejo de anemia aguda severa, o exanguíneo-transfusión (candidatos a transfusiones con volúmenes bajos -10-20 ml/Kg), la administración tardía de eritropoyetina EPO (después de los 8 días de edad) previene o disminuye el número de transfusiones, el volumen total transfundido, la exposición a múltiples donantes sin incrementar el riesgo de mortalidad y complicaciones asociadas a anemia temprana de la prematuridad o al tratamiento?

5.7.3.12. Respuesta basada en evidencia

La evidencia proveniente de una revisión sistemática Cochrane de buena calidad muestra que si bien la administración de EPO de manera tardía disminuye el número y volumen transfundido evaluado después de la administración de la EPO; también es cierto que el recién nacido se ha expuesto ya a transfusiones y a múltiples donantes antes de recibir la EPO. Sólo un estudio evaluó ROP de cualquier severidad y ROP >=3 y no encontró diferencias entre EPO tardía y no administrar EPO.

5.7.3.13. Recomendación

34. En prematuros con riesgo de presentar anemia temprana fisiológica de la prematuridad se sugiere NO administrar EPO tardía (después de los primeros 8 días de edad) para prevenir o disminuir las transfusiones y la exposición a múltiples donantes.

Nota: El efecto sobre el total de transfusiones es no significativo pues aunque previene transfusiones tardías, la mayoría de los niños a quienes se administra EPO tardía ya han recibido transfusiones previas. A diferencia de la administración temprana, no hay evidencia de que la administración tardía se asocie a riesgo incrementado de retinopatía de la prematuridad.

Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

Observación: El uso terapéutico de la EPO en prematuros con anemia tardía (ferropénica y multicausal) y necesidad de corrección pronta de la anemia (pobre ganancia de peso, requerimientos de oxígeno suplementario, etc.) quienes estén en estado hiporregenerativo (bajo nivel de reticulocitos) podría estar indicado, a juicio del médico tratante. El alcance de la presente guía y de las presentes recomendaciones no incluye estos usos terapéuticos y no debe interpretarse como que se recomienda no usar EPO terapéutica.

5.7.3.14. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir a neonatólogos, perinatólogos y pediatras en el manejo de recién nacidos pretérmino respecto a la identificación y uso de maniobras, estrategias e intervenciones para la prevención de anemia de la prematuridad, en particular criterios laxos versus estrictos de transfusión y uso de EPO.

5.7.3.15. Fundamentación

Usualmente se describen 3 presentaciones de la anemia en el recién nacido prematuro: a) muy temprana, b) temprana ("fisiológica) y tardía (ferropénica).

La anemia muy temprana, que puede ocasionarse antenatalmente o en cualquier momento durante las primeras semanas de vida, suele corresponder a pérdidas agudas de sangre (hemorragia, hemólisis), puede requerir de corrección aguda de la volemia y transfusión de cantidades significativas de glóbulos rojos. Por supuesto, la anemia aguda por hemólisis o por hemorragia no se restringe a la presentación muy temprana y puede presentarse en cualquier otro momento de la vida del prematuro. Este tipo de anemia, su prevención y manejo no forman parte del objetivo de la presente guía.

La Anemia“fisiológica temprana (4 a 8 semanas de edad), no asociada a hemorragia o hemólisis aguda, es causada por la acentuación de los eventos fisiológicos que ocurren después del parto, particularmente una disminución de la concentración de eritropoyetina. La prevención o atenuación de este fenómeno es el objetivo de las recomendaciones abordadas en la presente guía.

La anemia de presentación tardía (después de las 8-10 semanas de vida) suele corresponder a insuficiente aporte de hierro y es normo o microcítica e hipocrómica. Se previene con la administración apropiada de hierro y no es abordada de forma específica en la presente guía.

Después de nacer, todos los niños presentan una disminución en la concentración de hemoglobina. El aumento en la concentración tisular de O2 al pasar a la vida extrauterina produce una caída en la concentración de eritropoyetina (EPO). Es usual que el recién nacido a término experimente una anemia asintomática, entre los 2 y 3 meses de edad (anemia fisiológica del lactante).

La anemia “fisiológica” de la prematuridad se origina en la acentuación de estos eventos transicionales, y el nadir de los niveles de hemoglobina ocurre más temprano y es más profundo. Se trata de una anemia normocítica, normocrómica e hiporregenerativa, caracterizada por bajos niveles de EPO aún en presencia de niveles de hemoglobina marcadamente disminuidos. Otros factores que contribuyen a la acentuación de esta disminución de la hemoglobina son bajos niveles de algunos nutrientes (hierro, vitaminas E y b12 y folatos), vida media más corta de los eritrocitos, rápido crecimiento del prematuro y las pérdidas de sangre por extracción para realización de pruebas de laboratorio, que pueden llegar a ser muy significativas.

En muchos casos, la anemia de la prematuridad se corrige sin transfusiones en los 4-6 meses siguientes al nacimiento, pero con frecuencia se requiere de tratamiento específico, especialmente transfusiones de glóbulos rojos.

Hay tres mecanismos fundamentales que originan la anemia temprana de la prematuridad: insuficiente eritropoyesis, vida media acortada de los eritrocitos y pérdidas sanguíneas.

Eritropoyesis insuficiente: Hacia la semana 32 la eritropoyesis fetal se lleva a cabo tanto en la médula ósea como en el hígado. Hacia la semana 40 casi toda la actividad eritropoyética ocurre en la médula ósea. En contraste, la producción fetal de eritropoyetina se inicia de forma exclusiva en el hígado. A medida que la gestación avanza, la contribución renal a la producción de EPO se hace mayor, pero hacia el final de la gestación el hígado continúa siendo la principal fuente de EPO. Esta cronología no es afectada por el parto prematuro.

La EPO es por mucho el principal factor eritropoyético en el feto y en el prematuro. Cuando hay anemia, la oxigenación tisular disminuye y éste es el principal estímulo para la síntesis y liberación de EPO. El hígado fetal requiere de niveles de anemia e hipoxia tisular mucho más acentuados que el riñón para secretar EPO: la producción hepática sólo se estimula con concentraciones de hemoglobina tan bajas como 6 a 7 g/dL.

La respuesta eritropoyética del prematuro, cuya principal fuente de EPO es hepática, suele ser lenta y poco intensa, a pesar de niveles marcados de anemia. Este fenómeno es más acentuado entre más inmaduro sea el prematuro. Adicionalmente, debido a que el agua corporal total y el volumen extracelular de los prematuros es muy elevado, el volumen de distribución de la EPO, tanto endógena como exógena es considerablemente mayor que en otras edades de la vida, lo que sumado a una excreción relativamente rápida, restringe el tiempo disponible de la EPO para estimular a los tejidos eritropoyéticos.

Si bien en el prematuro los eritroblastos y otros precursores responden apropiadamente a la EPO, la producción adecuada de glóbulos rojos puede limitarse por insuficiente disponibilidad de hierro y otros sustratos. Las elevadas velocidades de crecimiento que experimenta el prematuro pueden explicar también en parte que aunque haya una adecuada respuesta eritropoyética, la cantidad de hemoglobina producida sea relativamente insuficiente para elevar las concentraciones sanguíneas en estos niños en rápido crecimiento somático (anemia por dilución).

Vida media acortada de los eritrocitos: Otro factor que contribuye a la aparición de la anemia temprana de la prematuridad es que la vida media de los glóbulos rojos de un prematuro puede ser entre dos tercios y la mitad de la de un adulto. En los prematuros extremos, la vida media puede ser tan corta como 35-50 días.

Pérdidas sanguíneas: La falta de una adecuada transfusión placentaria sumada a la extracción de volúmenes significativos de sangre para realización de pruebas de laboratorio se suman a los factores anteriormente mencionados para explicar la aparición de grados variables y muchas veces muy marcados de anemia temprana “fisiológica” de la prematuridad.

La incidencia de anemia de la prematuridad es mayor entre más inmaduro sea el prematuro. Cerca del 80% de los prematuros de menos de 1200 g de peso al nacer y alrededor del 95% de aquellos con pesos inferiores a 1000 g requiere transfusiones para manejo de anemia de la prematuridad. La mayoría de los prematuros nacidos con más de 32 semanas de edad gestacional no presenta anemia marcada de la prematuridad que requiera tratamiento específico con transfusiones, siempre y cuando estén

expuestos a políticas racionales que limiten la extracción de muestras sanguíneas (agrupación de muestras, micrométodos de laboratorio).

No hay evidencia de que la incidencia y severidad estén influenciadas por sexo, raza u otros factores demográficos. Los niveles más bajos de hemoglobina se observan hacia las 6 semanas (rango 4-10 semanas) con concentraciones entre 8 y 10 g/dL en niños entre 1200 y 1400 g de peso al nacer y 6-9 g/dL en aquellos con pesos inferiores a 1200 g.

La anemia temprana de la prematuridad puede ser asintomática, pero se le han atribuido varias manifestaciones, que en principio son inespecíficas y pueden ser explicadas por muchas condiciones que afectan al prematuro. Entre los hallazgos atribuidos a la anemia del prematuro se encuentran: ganancia inadecuada de peso a pesar de aporte nutricional apropiado, taquicardia, taquipnea, soplos, hipoactividad, letargia, fatiga con la alimentación oral, palidez, acentuación de respiración periódica y episodios de apnea y bradicardia, y lactacidemia.

Los niveles de Hb son bajos, menores de 10 g/dL y pueden llegar hasta 6 g/dL en los más pequeños; la morfología globular es normal, los eritrocitos son normocíticos normocrómicos, las plaquetas y los leucocitos no están afectados y los recuentos de reticulocitos son bajos en relación con el nivel de anemia. De hecho, la reticulocitosis es un hallazgo sugestivo de que no se trata de anemia "fisiológica" de la prematuridad.

Debido a los bajos niveles de EPO en el plasma en los prematuros se ha postulado que la administración de eritropoyetina exógena (temprana o tardía) puede jugar un importante papel en la prevención o tratamiento de la anemia, junto con medidas tendientes a reducir las pérdidas sanguíneas por extracción de muestras, promover la transfusión placentaria retardando el pinzamiento del cordón umbilical y estandarizar y racionalizar los criterios de indicación de transfusión. Se define como la administración temprana la aplicación de EPO exógena durante los primeros 8 días de vida y la administración tardía entre los 8 a 28 días de vida.

5.7.3.16. Resumen de hallazgos de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se apeló a los conocimientos teóricos y la descripción de prácticas habituales, por parte de los expertos temáticos que participan en la guía. Algunas intervenciones fueron identificadas a partir de la estrategia de búsqueda de guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas que en su fase preliminar usó términos muy sensibles (equivalente de MeSH anemia y MeSH infant, premature).

La información de contexto y la identificación de alternativas se apoyó en la búsqueda de revisiones narrativas en Pubmed (2000-2011) y la consulta de un sistema de sinopsis basado en evidencia (Dynamed - Ebscohost) que lleva a fuentes originales y revisiones. Se exploraron revisiones narrativas o parcialmente basadas en evidencia de la Colección de Clinics (MD Consult-Elsevier), particularmente The Pediatric Clinics of North America y Clinics in Perinatology.

Se hizo una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios individuales de tipo comparativo (experimental) en las siguientes fuentes y bases de datos: para a) guías de práctica clínica: Trip Database (metabuscador y base de datos que busca repositorios de guías en EUA, Canadá, Reino Unido Australia, Nueva Zelanda, Pubmed y al menos 4 sistemas de búsqueda de evidencia: metting the evidence, Laval University, ATTAC services y búsquedas manuales y automatizadas en internet), SumSearch2 (reúne el National Guidelines Clearinghouse del AHRQ de los EUA, DARE y Center for Research and Dissemination del National Institute for Health Research del Reino Unido, y Medline -a través de Pubmed-); GIN (Guidelines International Network) EMBASE y Pubmed. Para b) Revisiones sistemáticas de literatura: Cochrane Central, las sub-bases de revisiones Cochrane, Revisiones no Cochrane y evaluaciones de tecnología o económicas (que incluyan revisiones sistemáticas), Medline, directamente y a través de Sumsearch2 (resultados coherentes pero no idénticos a la búsqueda directa en PubMed) y EMBASE. Para c) resultados de estudios individuales: Cochrane Central, Clinical Trials Registry, Pubmed y EMBASE.

Para cada tipo de estudio y fuente se generó una estrategia que utilizó un filtro de búsqueda específico (por tipo de estudio o publicación), que denominamos "filtro metodológico" y un componente temático basado en la pregunta PECOT, usando el léxico de campos temáticos específicos según motor de búsqueda (MeSH Index para PubMed y Cochrane Central, EMTREE "map preferred term" -MPT- para EMBASE). Las estrategias usadas en Sumsearch2 y GIN usan los sistemas incorporados en los motores de búsqueda que sirven cada sitio. Las estrategias para Cochrane Central se basaron en las búsquedas exhaustivas de los grupos Cochrane de interés (neonatal y obstétrico). Los filtros metodológicos para EMBASE fueron adaptados a partir de los filtros publicados por SIGN. Dado que el lenguaje de consulta de EMBASE cambió desde la publicación de los filtros de SIGN, se realizó una traducción, prueba y calibración para que funcionen en la versión actual de EMBASE (2011-2012). Se revisaron los filtros para MEDLINE propuestos por SIGN, que son una adaptación de los desarrollador por el Dpto. de Epidemiología Clínica de la Universidad de McMaster (Bryan Haynes). Dichos filtros fueron perfeccionados por el grupo de McMaster y actualmente forman parte del motor de búsqueda de PubMed (Clinical Queries). Previa consulta con el desarrollador (Dr. Haynes) se decidió usarlos como filtro metodológico para PubMed. Las búsquedas no se limitaron por idioma e inicialmente se extendieron desde el año 2000. En caso de no encontrarse suficiente evidencia (como suele ser en la

búsqueda de guías) la búsqueda se repitió sin límite de tiempo. Para las búsquedas de revisiones y de artículos individuales siempre se limitó a artículos sobre humanos y que tuviesen resumen (abstract).

Al menos dos revisores (asistentes de investigación, epidemiólogos, expertos temáticos) examinaron la lista de los artículos identificados, preseleccionaron los artículos revisando el título y/o el resumen y descartaron los artículos irrelevantes temáticamente o por tipo de publicación (ej. Revisiones narrativas, editoriales o cartas al editor). Los dos revisores compararon sus resultados y resolvieron sus discrepancias por consenso. En caso de duda o discrepancia persistente entre los revisores, se solicitó y consiguió el artículo completo. Se hizo evaluación crítica estandarizada y extracción de la información de cada artículo incluido. Se revisó inicialmente guías de práctica clínica. Si tenían información suficiente con tablas de evidencia y búsquedas sistemáticas, se evaluaba la evidencia para generar la recomendación (ADAPTE modificado). Si como ocurrió para dos de los tópicos, no había guías satisfactorias, se trabajaron las revisiones sistemáticas. Si se encontraba una revisión sistemática satisfactoria, se hacía una búsqueda para actualización (desde 1 año antes de la publicación de la revisión hasta el presente).

Se identificaron tres estudios experimentales aleatorios en recién nacidos prematuros, el primero (1) que comparó administración de EPO temprana versus criterios restringidos de transfusión, excluido por limitaciones metodológicas. Los otros dos (2;3) que compararon criterios restringidos versus liberales fueron incluidos en la evaluación). El estudio PINT (3) aleatorizó en 10 centros prematuros de menos de 1000 g a criterios restrictivos (223) o liberales (228) de transfusión. Los criterios liberales eran también relativamente restrictivos. El estudio de Iowa asignó prematuros de 900g a 1300g, 49 a criterios restrictivos y 51 a liberales. Los umbrales de Hb en el liberal eran más elevados que en PINT. Ambos fueron experimentos aleatorios sólidos con bajo riesgo de sesgo, bien conducidos. El meta-análisis de los dos estudios realizado para esta guía no mostró diferencias en mortalidad, ROP, displasia broncopulmonar o en lesión cerebral de cualquier severidad medida por ecografía cerebral. Hubo discreta disminución en la proporción de transfundidos y en el número de transfusiones pero no en la exposición a múltiples donantes. El estudio de Iowa encontró más episodios de apnea en el grupo de criterios estrictos y un exceso de lesiones cerebrales significativas (HIV 3-4 o leucomalacia periventricular, 0/51 en el grupo liberal versus 6/49 -12%- en el grupo estricto, p= 0.012), que se puede interpretar como que los criterios liberales de transfusión de ese estudio, que mantienen a los niños con niveles de Hb más elevados, protegen contra lesión cerebral y apnea. Esta evidencia no permite recomendar el uso de criterios restrictivos, pues se podría estar poniendo en riesgo la integridad del cerebro de estos niños.

Para las preguntas 33 y 34 sobre la consideración de uso de EPO, se realizó un búsqueda sistemática de evidencia que identificó un meta-análisis de Cochrane de buena calidad (4). Los hallazgos principales

mostraron que el efecto preventivo o atenuador de la EPO temprana es modesto (en riesgo de transfusión, cantidad de sangre transfundida y número de donantes), no impacta sobre el riesgo de mortalidad y morbilidad seria (ej. DBP) y se asociaba con un riesgo incrementado de presentar retinopatía de la prematuridad (ROP) clínicamente importante (grado 3 o más). También se identificó una revisión sistemática Cochrane de buena calidad (5) que mostró que si bien la administración de EPO de manera tardía disminuye el número y volumen transfundido evaluado después de la administración de la EPO; también es cierto que el recién nacido se ha expuesto ya a transfusiones y a múltiples donantes antes de recibir la EPO. Sólo un estudio evaluó ROP de cualquier severidad y ROP >=3 y no encontró diferencias entre EPO tardía y no administrar EPO.

5.7.3.17. Requisitos estructurales

Cada centro de salud que maneje recién nacidos debe tener un protocolo estricto sobre el manejo del número de muestras de sangre laboratorio de los recién nacidos y de criterios sobre niveles de hemoglobina y hematocrito para determinar la transfusión sanguínea.

5.7.3.18. Consideraciones De Beneficios Y Riesgos

Las medidas para disminuir las pérdidas de sangre en el recién nacido tienen un mayor beneficio y no hay riesgos potenciales. EPO y criterios estrictos de transfusión no se recomienda porque los riesgos exceden los beneficios.

5.7.3.19. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia están de acuerdo con el manejor propuesto por la recomendación. Se expusieron dudas y puntos de vista sobre el tema.

5.7.3.20. Implicaciones sobre los recursos

Entrenamiento del personal de salud para el adecuado segumiento de un protocolo estricto del manejo y prevención de la anemia del recién nacido. Eventual acceso universal a micrmétodos de laboratorio y a programas de donane único.

5.7.3.21. Vigencia de la recomendación

Indefinidas.

5.7.3.22. Recomendaciones Para Investigación

Uso de suplementación de hierro en prematuros en la era "post EPO"

5.7.3.23. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros con anemia de la prematurez o de prematuros transfundidos antes de las semana 8 de edad.

5.7.3.24. Referencias

(1) Birenbaum HJ, Pane MA, Helou SM, Starr KP. Comparison of a restricted transfusion schedule with erythropoietin therapy versus a restricted transfusion schedule alone in very low birth weight premature infants. South Med J 2006 October;99(10):1059-62.

(2) Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics 2005 June;115(6):1685-91.

(3) Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr 2006 September;149(3):301-7.

(4) Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004863.

(5) Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004868.

5.8. Tópico 8. Alistamiento para el egreso

5.8.1. *Pregunta 35*

5.8.1.1. Pregunta

¿Cuáles son los criterios clínicos para considerar el egreso de un recién nacido prematuro que regula temperatura en posición canguro?

5.8.1.2. Respuesta basada en evidencia

Los criterios identificados (ver recomendación) se basan en los criterios de egreso de un experimiento clínico aleatorizado, que demostró que el egreso del prematuro en posición canguro, siguiendo dichos criterios era adecuado y seguro.

5.8.1.3. Recomendación

35.A. Se recomienda dar salida hospitalaria a un recién nacido prematuro que regule temperatura en posición canguro siempre y cuando se cumplan todos los siguientes criterios:

- La madre y el recién nacido toleran la posición canguro
- El recién nacido en posición canguro este estable fisiológicamente:
- Signos vitales normales
- Ausencia de apneas
- No episodios de hipotermia
- Adecuada alimentación por vía oral (preferiblemente lactancia materna)
- Demostrar que el recién nacido prematuro en posición canguro prolongada (6 horas o más) o continua, tiene una ganancia de peso adecuada: 15g/kg/día hasta las 37 semanas y a partir de la semana 38, de 8- 11g/kg/día.
- El proveedor de la posición canguro (madre, padre u otro familiar) demuestre competencia en el manejo del recién nacido para mantenerlo y sacarlo de la posición canguro.
- La familia acepta y declara que mantendrá la posición canguro continua.
- La familia reconoce los signos de alarma del recién nacido y tienen acceso rápido y expedito a un puesto de salud con unidad de recién nacidos.
- Se debe garantizar que el recién nacido prematuro será seguido en un programa de madre canguro ambulatorio

Recomendación fuerte en favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕ (estos fueron los criterios de egreso en posición canguro de un Experimento Controlado Aleatorio conducido en Bogotá, y demostraron ser efectivos y seguros).

35.B. En caso que el recién nacido ya haya salido de la posición canguro y logre regular su temperatura sin ella; se recomienda dar salida si se cumplen los siguientes criterios:

- El recién nacido prematuro no recibe medicamentos que requieran de administración o vigilancia intrahospitalaria.
- La familia comprende y acepta los factores de riesgo que comprende el recién nacido prematuro y sus comorbilidades en caso de estar presentes.
- La familia comprende los signos de alarma y está en capacidad de regresar a un punto de salud con unidad de recién nacidos si fuera necesario.
- Se debe garantizar que se continúe un seguimiento de alto riesgo al recién nacido.

Recomendación fuerte en favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Muy Baja (Opinión de expertos informada por la experiencia del programa madre canguro integral de la Fundación Canguro de Bogotá)

5.8.1.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Prescribir y normar sobre criterios seguros de egreso hospitalario de niños prematuros, con un proceso apropiado de alistamiento y un seguimiento apropiado asegurado. Se busca aconsejar y apoyar a los clínicos que deciden sobre ereso de prematuros a manejo ambulatorio.

5.8.1.5. Fundamentación

La posición canguro se inicia con el niño hospitalizado tan pronto como se pueda. Una vez completada la adaptación exitosa del binomio madre-hijo a la posición y a la nutrición canguro se considerará la salida de la unidad neonatal. Cuando se ha establecido una estrategia adecuada de alimentación, el niño puede continuar progresando en el hospital; puede egresar de la unidad de recién nacidos a un alojamiento conjunto madre-hijo, o puede irse a su casa. Por supuesto, para que esto sea posible el niño debe recibir posición canguro continua hasta que pueda regular temperatura de forma independiente.

Con el MMC el trauma asociado a la transición entre el hospital y su casa se atenúa porque los cambios emocionales y físicos son menos bruscos e intensos debido a la presencia permanente de los padres como cuidadores de su hijo (adaptación canguro intrahospitalaria). La posición canguro permanente

permite un control apropiado de la temperatura en el hospital y en la casa (ver capítulo sobre posición canguro y regulación térmica). Hay evidencia empírica de que la salida precoz en posición canguro no solo no genera más problemas o necesidad de rehospitalización sino que protege contra los riesgos de infecciones intrahospitalarias graves.

A pesar de que en aquellos países desarrollados y más ricos no se busque la salida precoz primordialmente por motivos económicos, este aspecto del MMC, que permite un acortamiento de la estancia y de la separación madre hijo sin riesgo adicional para la calidad de vida del recién nacido prematuro debe ser considerado. Una de las principales razones para mantener hospitalizado a un recién nacido prematuro "sano" en una unidad neonatal es para asegurar su regulación térmica. Hay suficientes evidencias que muestran que la temperatura en posición canguro es al menos tan buena como la obtenida en una incubadora, siempre y cuando se la mantenga continuamente (24H al día). Además, el niño en posición canguro prolongada crece mejor que el niño en incubadora (ver capítulo regulación térmica y posición canguro). El MMC prepara también a los padres para responsabilizarse y entender las necesidades de su bebé. Una vez completada una adaptación canguro exitosa en el hospital, la salida precoz en posición canguro debería ser considerada en cualquier institución de cualquier país cuando el niño cumple los criterios de elegibilidad para salir a un programa madre canguro ambulatorio

Varios estudios y la ultima revisión Cochrane muestran que la duración de la hospitalización fue inferior en el grupo MMC especialmente para los RN <1500gr. La salida precoz en los RN del grupo MMC no generó más riesgos para los niños durante el seguimiento hasta las 40 semanas de edad post concepcional y hasta el primer año de edad corregida.

5.8.1.6. Resumen de hallazgos y relación entre la evdiencia y las recomendaciones

La primera recomendación se basa en los criterios de egreso de un experimiento clínico aleatorizado, que demostró que el egreso del prematuro en posición canguro, siguiendo dichos criterios era adecuado y seguro.

5.8.1.7. Requisitos estructurales

Se requiere de un programa madre canguro intrahospitalario y de seguimiento ambulatorio.

5.8.1.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios del método madre canguro en los recien nacidos prematuros en cuanto a apego, éxito en la lactancia materna exclusiva, crecimiento somático entre otros supera los riesgos asociados al egreso temprano.

5.8.1.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los participantes, padres de familia están de acuerdo con la recomendación planteada.

5.8.1.10. Implicaciones sobre los recursos

Implementación y entrenamiento del personal de salud de un programa madre canguro en los centros con unidad de cuidado neonatal. El egreso oportuno en posición canguro disminuye costos asociados a manejo hospitalario prolongado y riesgos de infección nosocomial adicional.

El egreso de los recién nacidos prematuros, asegurando las pautas recomendadas disminuye las consultas a los servicios de urgencias.

5.8.1.11. Vigencia de la recomendación

Indefinido

5.8.1.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.8.1.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de recién nacidos prematuros que egresan apropiadamente y en posición canguro.

Pregunta 36

5.8.1.14. Pregunta

¿Cómo debe ser el seguimiento del desarrollo neurológico y psicomotor durante el período de crecimiento y la evaluación neurológica del recién nacido prematuro antes de su egreso?

5.8.1.15. Punto de buena prácica

36. El recién nacido prematuro debe tener un examen neurológico completo y exhaustivo antes del egreso. Se sugiere, utilizar un examen neurológico sistemático y organizado como los descritos en los textos de Volpe ó de Amiel Tison. Para conveniencia del lector, se anexa la descripción detallada de la realización del examen neurológico del prematuro, un formato de consignación de los hallazgos y una presentación audiovisual para el entrenamiento de los pediatras y neonatólogos para la realización de este examen.

Para ilustración se anexa aquí una propuesta de seguimiento semanal con el examen de Amiel Tison hasta la edad de 40 semanas postconcepcional en la unidad neonatal y en la consulta ambulatoria de alto riesgo

Edad postconcepcional (sem)	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
PC (cm) *											
Postura normal Retrocolis Epistótonos											
Tono pasivo del tronco Normal (flex>ext) Ext++ Flex=0 Hipotonía global Hipertonía global											
Tono activo Hipotonía global Hipotonía flexores Hipertonía extensores											
Flexión repetida de la cabeza Normal Aumento de la resistencia											
Endurecimiento global Normal Excesivo Postura en candelabro											
Signos asociados al nivel de la cintura escapular Bufanda Regreso en flexión de los antebrazos Respuesta a la tracción (desde el grasping).											
Estiramiento reflejo fásico del tríceps crural: lento/rápido Mismo ángulo Tono igual Parada Resistencia muy fuerte *Strech* reflejo fásico *Strech* reflejo tónico											
Prominencia escamosa Presente Ausente											

5.8.2. *Pregunta 37*

5.8.2.1. Pregunta

¿A cuales niños prematuros, cuando y con cual técnica se debe realizar tamización del sentido de la audición?

Nota: Para este punto se cita la recomendación de hipoacusia de la guía de anomalía congénita.

5.8.2.2. Respuesta basada en evidencia

Hay básicamente dos técnicas paraclínicas apropiadas para evaluar la audición en recién nacidos: las emisiones otoacústicas (EOA) y la respuesta auditiva del tronco encefálico (RATE), en la cual se registran los potenciales evocados por una estimulación auditiva (potenciales Evocados Auditivos Automatizados o PEAA). En la literatura se hace referencia a esta prueba con cualquiera de las dos denominaciones: RATE o PEAA. Los estudios de características operativas muestran tienen un umbral de detección que se limita a pérdidas moderadas de audición (30-40 dB). En la prueba EOA, se usa un sensor no invasivo colocado en el conducto auditivo externo. Para la RATE se usan 3 electrodos que se adhieren al cuero cabelludo y se utilizan audífonos o sensores en los oídos. Las EOA identifican pérdidas conductivas y cocleares desde el nivel del oído externo hasta el nivel de las células pilosas de la cóclea. La RATE identifica pérdidas auditivas conductivas, cocleares y neurales desde el oído externo hasta el nivel del tallo, incluyendo evaluación de la función del nervio vestibular.

La búsqueda identificó dos guías que hacen recomendaciones basadas en opiniones de expertos informadas por estudios de prevalencia y de habilidad discriminativa de las pruebas. En el recién nacido sano y sin factores de riesgo, las pruebas se pueden utilizar en serie o en paralelo. En serie, por ejemplo usando primero EAO y si el resultado es anormal o no conclusivo, se complementa con RATE. En paralelo se interpretan las dos pruebas simultáneamente. Esta estrategia -resultado anormal en cualquiera de las dos se considera anormal- tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad (para ser normal ambas pruebas deben resultar normales) de 89%.

5.8.2.3. Recomendación

Hay dos pruebas disponibles y recomendadas para la tamización neonatal de la audición: Potenciales Evocados Auditivos (automatizados) PEAA y Emisiones Otoacústicas (EOA)

37. El recién nacido prematuro se considera como sujeto con riesgo elevado (por encima del riesgo basal estimado para el recién nacido a término y aparentemente sano). Por este motivo se recomienda realizarle las dos pruebas (PEAA y EOA), e interpretarlas en paralelo (cualquiera que de anormal el niño debe ser remitido para investigación), estrategia que incrementa la sensibilidad de la tamización. Se debe esperar a que el niño tenga al menos 34 semanas de edad postconcepcional e idealmente se realizarán a la semana 38 de edad gestacional. Sin embargo, si las pruebas no fueron realizadas en este periodo, o si el paciente egresa sin tamización auditiva, deben realizarse tan pronto como sea posible durante el seguimiento ambulatorio.

Recomendación fuerte en favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.8.2.4. Alcance y objetivo de la recomendación

El alcance contempla recomendaciones desde el nacimiento hasta el egreso de programas de seguimiento de alto riesgo del recién nacido prematuro para asistir al personal de salud involucrado en el aseguramieto de una adecuada tamización auditiva del prematuro.

5.8.2.5. Fundamentación

En el feto el sistema auditivo es funcional a partir de las 25 semanas de gestación y a partir de las 35 semanas el rendimiento de este sistema es similar al del adulto, con maduración del tono en la cóclea en el momento de nacer, madurez del procesamiento central alrededor de los seis meses de edad y ubicación en forma precisa de la fuente de sonido en todos los planos espaciales hacia los 2-3 años. El oído humano normal funciona adecuadamente para percibir los sonidos en frecuencias que estén comprendidas entre 125 y 8000 c/seg con un rango de intensidad comprendido entre 0 y 20 decibeles (dB).

La hipoacusia se mide en dB y puede comprender a todas o sólo algunas de las frecuencias, ser uni o bilateral, y se traduce en un umbral auditivo sobre los 20 (dB) de la audición normal. En el 2007 *The Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH) recomienda ampliar la definición de pérdida de la audición de congénita bilateral permanente, a la pérdida unilateral sensorial o conductiva permanente para incluir la pérdida nerviosa de la audición, ya sea por neuropatía o disincronia auditiva, en recién nacidos admitidos a las unidades de cuidados intensivos.

El predominio de pérdida auditiva bilateral es de 1 a 3 casos por 1000 recién nacidos sanos y de 2 a 4 casos por 100 infantes recién nacidos que ingresa a la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCI). La rata de pérdida auditiva permanente varía con la edad gestacional, patologías asociadas, anormalidades congénitas y factores diversos. Es difícil de establecer, debido a la variabilidad en los protocolos existentes, al método de diagnostico utilizado y a la edad en que se realizan los estudios; entre los prematuros esta alrededor del 0.8 % al 8 %, siendo los prematuros menores de 32 semanas y / o menores de 1500 gramos un grupo vulnerable.

Se consideran factores de riesgo para pérdida auditiva: historia familiar de hipoacusia, anormalidad craneofacial, infecciones prenatales, hiperbilirubinemia que requirió exanguinotransfusión y sepsis (meningitis); otros factores independientes relacionados incluyen: necesidad de ventilación mecánica, suplementación de oxígeno, falla respiratoria, Apgar bajo, acidosis, empleo de drogas ototoxicas incluyendo furosemida, tratamiento para hipotensión, ligadura del ductus arterioso, hiponatremia, y ambiente ruidoso.

En la Hipoacusia neurosensorial o hipoacusia de percepción la alteración está en el oído interno, y/o en la vía auditiva central con alteración en las células sensoriales o en las vías nerviosas que conducen el estímulo hacia el sistema nervioso central. Cualquier sordera superior a 60 dB indica una pérdida neurosensorial pura o asociada a perdida conductiva.

En el recién nacido y lactante no se puede realizar audiograma, que es el examen más adecuado y seguro para el diagnóstico de hipoacusia, porque se requiere que el niño interactúe y por lo tanto se requiere de una edad mínima. Es por ello que se han desarrollado exámenes de tamizaje de sordera que no requieren de la interacción del niño y son capaces de identificar los casos con alta sensibilidad.

Pruebas recientes sin embargo, han sugerido que el tamizaje auditivo falla en identificar a algunos infantes con las formas de hipoacusia leve, además dependiendo de la tecnología seleccionada los infantes con pérdida de audición relacionada con desórdenes de conducción nerviosa " o neuropatía/ disincronia " no pueden ser detectadas por un programa universal de tamizaje.

Tanto las emisiones otoacústicas (EOA) como los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC o ABR) se han usado con éxito en la detección precoz de hipoacusia. Los PEATC evalúan toda la vía auditiva incluyendo la vía neurológica central desde la célula ciliada interna de la cóclea. Las EOA pesquisan problemas que afectan desde la célula ciliada externa de la cóclea al resto de las estructuras del oído y no evalúa la vía nerviosa central. Esta diferencia es importante ya que el niño de alto riesgo tiene una alta incidencia de hipoacusia de base neurosensorial y cuando se usa ABR como única tecnología, los desórdenes auditivos nerviosos o centrales pueden ser descubiertos. Por esta razón se aconseja usar una combinación de estas dos tecnologías

Para maximizar los resultados en la población comprometida, la primera evaluación se recomienda realizar en el primer mes de vida. Los que no pasan esta revisión, deben tener una evaluación audiológica completa a más tardar a los tres meses de edad; y si hay pérdida de audición confirmada, debe recibir una intervención apropiada en un plazo de seis meses. Los potenciales auditivos permiten examinar la cóclea y la vía auditiva hasta tronco cerebral en bebés desde las 34 semanas de gestación hasta el sexto mes de vida.

Tanto las emisiones otoacústicas (EOA) como los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC o ABR) se han usado con éxito en la detección precoz de hipoacusia. Los PEATC evalúan toda la vía auditiva incluyendo la vía neurológica central desde la célula ciliada interna de la cóclea. Las EOA pesquisan problemas que afectan desde la célula ciliada externa de la cóclea al resto de las estructuras del oído y no evalúa la vía nerviosa central. Esta diferencia es importante ya que el niño de alto riesgo tiene una alta incidencia de hipoacusia de base neurosensorial y cuando se usa ABR como única

tecnología, los desórdenes auditivos nerviosos o centrales pueden ser descubiertos. Por esta razón se aconseja usar una combinación de estas 2 tecnologías

Para maximizar los resultados en la población comprometida, la primera evaluación se recomienda realizar en el primer mes de vida. Los que no pasan esta revisión, deben tener una evaluación audiológica completa a más tardar a los tres meses de edad; y si hay pérdida de audición confirmada, debe recibir una intervención apropiada en un plazo de seis meses. Los potenciales auditivos permiten examinar la cóclea y la vía auditiva hasta tronco cerebral en bebés desde las 34 semanas de gestación hasta el sexto mes de vida.

5.8.2.6. Resumen de hallazgos y relación entre la evidencia y las recomendaciones

No aplica. Recomendación desarrollada por el grupo de detección de anomalías congénitas

5.8.2.7. Requisitos estructurales

Se requiere de instrumentos adecuados para hacer las pruebas de tamización auditiva en las unidades de recién nacidos y de personal entrenado. Además los pacientes con resultado positivo deben tener acceso oportuno a estudios confirmatorios y eventual manejo.

5.8.2.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

El beneficio de hacer un tamizaje auditivo a los recién nacidos prematuros es evidente y no implica riesgos para el recién nacido ni su familia.

5.8.2.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los participantes están de acuerdo con la recomendación propuesta. Sugieren que debe haber un registro y un reporte de la tamización auditiva de los recipen nacidos.

5.8.2.10. Implicaciones sobre los recursos

Hacer un tamizaje auditivo a los recién nacidos antes del egreso y en el periodo recomendado implica la contratación de personal entrenado y de los instrumentos para hacer las pruebas y asegurar recursos para estudios confirmatorios y remisiones.

5.8.2.11. Vigencia de la recomendación

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

5.8.2.12. Recomendaciones para investigación

Ninguna

5.8.2.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de niños prematuros a quienes se les realizan las dos pruebas de tamizaje auditivo antes del egreso en el perido recomendado.

5.8.3. Preguntas 38 y 39

5.8.3.1. Pregunta 38

¿En el recién nacido prematuro que egresa de una URN y hasta la edad de 6 meses cronológicos, la administración profiláctica de palivizumab, es efectiva (prevenir infección respiratoria por virus sincicial respiratorio (VSR), disminuir la severidad de la enfermedad por VSR, prevenir mortalidad) y segura?

5.8.3.2. Respuesta basada en evidencia

Sólo hay un estudio experimental aleatorio controlado, financiado por el fabricante, que haya evaluado infección, hospitalización, severidad y mortalidad por infección por VSR en prematuros sin cardiopatía: el estudio IMPACT de 1998 (1). El estudio involucró 1502 prematuros de menos de 35 semanas o con diagnóstico de DBP. La administración profiláctica de palivizumab (15mg/kg) mensualmente hasta los 6 meses de edad cronológica, se asoció a una disminución relativa del riesgo de hospitalización del 55% (de 10.6% a 4.8%). La duración promedio de hospitalización en todos los participantes (incluidos los no hospitalizados) y la probabilidad de admisión a cuidados intensivos (incluidos lo no hospitalizados) fueron menores en los recipientes de palivizumab pero no hay información sobre la duración de la hospitalización en los hospitalizados ni la tasa específica de ingreso a cuidados intensivos en los hospitalizados. El efecto sobre el riesgo de hospitalización parece ser mayor en el subgrupo de los menores de 32 semanas, pero no hay información separada del efecto de DBP en las diferentes edades gestacionales. No hay efecto sobre otros desenlaces críticos tales como el riesgo de infección por VSR o sobre mortalidad por todas las causas o mortalidad específica por VSR.

El ejercicio de evaluación de costo- efectividad, muestra que el costo médico directo en el que se incurre por desenlace evitado (QALY no perdido, hospitalización evitada) está muy por encima de la frontera de costo-efectividad propuesta por los equipos de evaluación económica de las GAI, es decir no es costo efectivo a pesar de examinarse diferentes escenarios y supuestos, como parte de un amplio análisis de sensibilidad (ver Sección 2 de la presente GAI, Evaluación Económica).

5.8.3.3. Pregunta 39

En caso de estar indicado el uso de palivizumab en la profilaxis de infección por VSR del recién nacido prematuro, ¿cuál es la mejor estrategia para su administración (número y tamaño de dosis, periodo de epidemia o todo el año) para disminuir la frecuencia y la severidad de las infecciones respiratorias por VRS?

5.8.3.4. Recomendación

39. A pesar de que la magnitud del efecto de administración profiláctica de palivizumab sobre la morbilidad por VSR (no previene infección, disminuye necesidad de hospitalización) es moderada y no hay efecto sobre la mortalidad y de que la razón incremental de costo-efectividad esestá por debajo de la frontera de costo-efectividad propuesta para las evaluaciones económicas realizadas en las GAI comisionadas por el Ministerio de Salud, los expertos recomiendan administrar 15mg/kg/dosis de palivizumab en los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas y con displasia broncopulmonar, desde el egreso de la UCIN hasta que el niño cumpla 6 meses de edad cronológica, solo durante los meses del año en los que hay circulación de VSR en la comunidad a la que egresa el recién nacido prematuro, con la expectativa de disminuir la carga de enfermedad por VSR en los prematuros moderadamente inmaduros (32 semanas de edad gestacional) y con DBP.

Recomendación débil a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

Nota informativa sobre publicación de nueva evidencia después de cerrado el proceso de generación de la recomendación:

En el número de mayo 9 de 2013 del NEJM (N Engl J Med 2013;368:1791-9) se publicó un artículo que reporta los resultados de un experimento clínico aleatorio controlado, financiado por el comercializador del biológico, que evaluó la administración de 15 mg/Kg/dosis de palivizumab (2-5 dosis) contra placebo, durante la estación de circulación de virus sincicial respiratorio en 429 prematuros sanos, nacidos con 33 a 35 semanas de edad gestacional: 214 asignados a palivizumab y 215 a placebo. Los resultados del estudio sugieren que la administración profiláctica de palivizumab en estos pacientes modifica la frecuencia de episodios sibilantes durante el primer año de vida, pero no los

desenlaces que el grupo desarrollador de la GAI identificó como críticos. Aunque bien concebido y desarrollado, el estudio tiene limitaciones, algunas de ellas serias.

De acuerdo con lo dispuesto en el procedimiento para actualización de la GPC, se convocará de nuevo al grupo de expertos para re-evaluar las recomendaciones a la luz de esta nueva evidencia y se generará una comunicación sobre el resultado de dicha re-evaluación. Entre tanto, la recomendación formulada sigue vigente.

5.8.3.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al clínico que maneja prematuros en programas de seguimiento ambulatorio a utilizar racional y eficientemente la profilaxis con palivizumab.

5.8.3.6. Fundamentación

Las infecciones por VRS ocurren en epidemias anuales estacionales, que tardan desde el invierno hasta los comienzos de la primavera, en los países con climas templados. En los climas tropicales, las epidemias por VRS parecen endémicas con unos picos de exacerbación durante la estación de lluvias. Es una infección muy común en el lactante y puede llevar a hospitalización especialmente en el lactante más frágil como el lactante prematuro o con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita o con edad de menos de 6 semanas de edad cronológica al inicio del pico epidémico.

En Estados Unidos se estima que la infección por VSR causa 100.000 a 125.000 hospitalizaciones cada año. Para los niños hospitalizados con CHD (enfermedad cardiaca congénita) y CLD (enfermedad pulmonar crónica), las tasas de mortalidad por las infecciones con el virus syncitial respiratorio (VSR) se ubicaron en el rango del 3% al 4%.

En Colombia, según el reporte de eventos del centro de vigilancia epidemiológica SIVIGILA, durante los 4 últimos años la incidencia de infección por el VSR ha oscilado entre un 74.9% a un 45.3% dentro de los casos de aislamiento e identificación viral con una mayor aparición entre las semanas epidemiológicas 10 y 21. En un estudio realizado en Colombia en las 6 principales ciudades del país (Bogotá, Cali, Medellín, Barranquilla, Bucaramanga y Pereira) por la Asociación Colombiana de Neonatología se identificaron factores de riesgo como la prematurez y enfermedad pulmonar crónica asociados con una alta morbimortalidad por la infección por VSR

La infección respiratoria por VSR a nivel del tracto respiratorio inferior se caracteriza por fiebre, dificultad respiratoria, sibilancias e hipoxemia siendo su complicación aguda más frecuente la falla ventilatoria. A largo plazo esta infección se ha asociado a sibilancias recurrentes, anormalidades de la

función pulmonar e hiper-reactividad de la vía aérea, representando una gran carga de salud pública al nivel mundial, es por esta razón que múltiples esfuerzos e investigaciones se han encaminado a la búsqueda de un tratamiento más que sintomático, enfocado en la prevención de la infección. Es en este contexto que se desarolla Palivizumab un anticuerpo monoclonal dirigido contra la glucoproteína F del virus evitando la fusión a la célula hospedera en el epitelio respiratorio. Ha sido aprobada dese 1998 para prevención de enfermedad severa por VSR en pacientes prematuros o con enfermedad pulmonar crónica, y más recientemente desde 2003 para uso en cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa

Su indicación es la prevención de enfermedad respiratoria baja severa provocada por VRS en el niño de alto riesgo. Su alto costo es una limitante actual para su administración masiva a todos los niños lactantes catalogados de alto riesgo; así mismo, en nuestra población no hay estudios de buena calidad que permitan definir los grupos catalogados de alto riesgo, que evalúen la efectividad de este medicamento y que establezcan el pico epidemiológico durante el cual debería administrarse. Ademas su costo alto genera inequidad

Es por estas razones que se considera relevante la generación de estas preguntas con el fin de evaluar la evidencia necesaria que respalde el uso de Palivizumab en nuestra población.

5.8.3.7. Relación entre la evidiencia y las recomendaciones

Solo hay un estudio aleatorio con prematuros(1), que mostró una reducción del 55% en las tasas de hospitalización (de 10.8 a 4.8%) en prematuros menores de 35 semanas y/o con DBP.

Las revisiones sistemáticas independientes y de buena calidad han involucrado el componente de costos.

Solo hay 3 estudios experimentales: uno en prematuros menores de 35 semanas o con DBP, uno en niños con cardiopatía congénita y un estudio fase 2 de farmacocinética, con 62 niños. La evidencia de prematuros mezcla <32 y 32-35. Es muy posible que el grupo más claramente beneficiado sea menores de 32 semanas de edad gestacional.

Una de las cuatro revisiones sistemáticas más recientes (2) hecha por el laboratorio que produce palivizumab en EUA, que incluyó 10 estudios: tres RCT (solo 2 en prematuros, uno de ellos de farmacocinética) y 7 estudios observacionales comparativos (cohortes), reclama que el uso de palivizumab disminuye la mortalidad por todas las causas.. Al hacer evaluación de calidad de evidencia (perfil GRADE), la evidencia termina siendo de baja o muy baja calidad por ser básicamente

observacional, por heterogeneidad y por reporte selectivo de desenlaces. Confirmó la reducción de hospitalización (no de UCI) y afirmó reducción de mortalidad por todas las causas aunque no por VSR. Otra revisión (3), mezcla 3 experimentos de inmunoglobulina IV y los tres experimentos ya conocidos de palivizumab. Las otras dos revisiones incluyen evaluación económica: (4;5).

Estas recomendaciones no están basadas en evidencia sino en un consenso de expertos teniendo en cuenta la evaluación económica de las guías.

La conclusión del estudio económico de las guías es que el palivizumab al costo actual y teniendo en cuenta el umbral propuesto para la evaluación de tecnologías en Colombia, resulta ser costoso para los beneficios que se pueden obtener con su uso. Para que el palivizumab sea costo-efectivo debe disminuirse su costo a la mitad del precio actual.

La recomendación de los expertos (menores de 32 semanas, con DBP)se basa en la percepción de que el riesgo asociado a enfermedad por VSR en prematuros muy pequeños o con DBP es alto, y el uso de palivizumab, aunque aparentemente no eficiente (costo elevado para la magnitud del efecto) se justifica en este grupo de prematuros de más alto riesgo.

5.8.3.8. Requisitos estructurales

Debe haber registro de la circulación y transmisión del VSR en todos los departamentos del país donde se planee usar palivizumab.

5.8.3.9. Consideraciones De Beneficios Y Riesgos

En opinión de los expertos se justifica administrar una intervención profiláctica costosa y de efectividad moderada a baja, por la gran vulnerabilidad del niño muy prematuro con displasia broncopulmonar en quien además la sociedad ha invertido recursos durante la hospitalización para asegurar su supervivencia.

5.8.3.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres de familia y participantes están de acuerdo con la recomendación propuesta.

5.8.3.11. Implicaciones sobre los recursos

La administración de palivizumab es una estrategia muy costosa y viene siendo implementada con cargo al FOSYGA, si se racionaliza su utilización y se negocia la adquisición y suministro centralizado

(economía de escala), se podría aminorar el impacto que sobre el gasto en salud tiene el uso de este inmunobiológico.

5.8.3.12. Vigencia de la recomendación

Se está haciendo una recomendación de una intervención que resultó ser no costo efectiva, por lo que se recomienda una revisión permanente de nueva evidencia.

5.8.3.13. Recomendaciones para investigación

Se necesitan estudios clínicos experimentales y con tamaño de muestra adecuado con recién nacidos prematuros que compare palivizumab contra placebo y en caso de que se documente efecto importante (sobre infección, sobre mortalidad), estudios que comparen diferentes régimenes de administración.

5.8.3.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros con DBP y nacidos antes de la semana 33 que durante la estación de transmisión de VSR reciben al menos una dosis de palivizumab

5.8.3.15. Referencias

(1) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. Pediatrics 1998 September;102(3 Pt 1):531-7.

(2) Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med 2011 September;12(5):580-8.

(3) Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. BMC Infect Dis 2009;9:106.

(4) Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008 December;12(36):iii, ix-86.

(5) Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 July;90(4):F286-F289.

Costo-efectividad de la profilaxis con palivizumab para la prevención de infecciones por virus sincitial respiratorio (VSR) en niños prematuros con 35 semanas o menos de edad gestacional

Presentación

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal sintetizado por tecnología de ADN recombinante y empleado desde hace más de un decenio para la prevención de la infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) en bebés de alto riesgo, ya sea por prematuridad, enfermedad cardíaca congénita o displasia broncopulmonar. El mecanismo de acción de este anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 se explica por su acción sobre el epítope de un sitio antigénico de la proteína de fusión(F) del VSR, inhibiendo la entrada a la célula y de esa manera previniendo la infección. El palivizumab se administra por vía intramuscular una vez al mes. Su alto costo, la elevada prevalencia de prematurez, así como la ausencia de estaciones en Colombia (que obligaría a su administración todo el año) motivan este análisis.

Autores y contribución en la evaluación económica

Nombre	Institución	Contribución en la EE
Diego Rosselli	Universidad Javeriana	Coordinador
Juan David Rueda	Universidad Javeriana	Apoyo grupo económico
Edgar Guerrero	Universidad Javeriana	Apoyo grupo económico
Martín Rondón	Universidad Javeriana	Bioestadístico

Agradecimientos

El desarrollo del componente económico fue posible gracias a los aportes de las siguientes personas e instituciones:

Gestarsalud
Hospital Universitario San Ignacio
Tea Andabaka
Anna Banerji

1. Resumen

La infección por virus sincitial respiratorio (VSR) normalmente es pasajera y no deja secuelas, sin embargo, en recién nacidos con factores de riesgo como prematurez, cardiopatía congénita o displasia broncopulmonar la infección puede ser más grave, e implicar altos costos en salud por asociarse a estancias hospitalarias prolongadas. Algunos estudios observacionales apoyan la probabilidad de una asociación causal entre VSR y asma.

Existe un único estudio clínico, publicado en 1998, que evalúa la efectividad del palivizumab en prematuros con y sin displasia broncopulmonar: el estudio IMpact-RSV. Este estudio fue un experimento clínico aleatorizado, doble ciego. El desenlace primario fue el número de hospitalizaciones por infección por VSR confirmada. El seguimiento en este estudio fue de 150 días a partir del nacimiento. En los resultados de este estudio se encontró una reducción del 55 % en el número de hospitalizaciones (10,6 % placebo vs. 4,8 % palivizumab) y una reducción no estadísticamente significativa de la mortalidad.

El costo del palivizumab es elevado (ampolla de 50 mg $1.300.000). Según el reporte del Observatorio del Medicamento, el palivizumab fue uno de los medicamentos más recobrados en el año 2008, con un total de $18.343.493.126.

Para evaluar la costo-efectividad de este medicamento se realizó un modelo económico a través de un árbol de decisión utilizando los datos epidemiológicos de la literatura científica, se utilizó la perspectiva del tercero pagador, se empleó 3 % de tasa de descuento para costos y desenlaces. El horizonte temporal fue toda la vida del paciente.

En nuestro modelo base, el palivizumab mostró un incremento en costos de $8.738.427, con respecto a la no profilaxis, y una diferencia promedio de 0,1645 años de vida ajustados por calidad (QALY), lo que resulta en una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de $53.121.137. Al evaluar otros desenlaces de importancia en el modelo como: costo por caso de asma evitado, costo por muerte evitada y costo por hospitalización evitada los resultados fueron $642.531.397, $1.941.872.667 y $134.024.954, respectivamente.

La conclusión de este estudio es que el palivizumab, al costo actual y teniendo en cuenta el umbral propuesto para la evaluación de tecnologías en Colombia, resulta ser costoso para los beneficios que se pueden obtener con su uso. No se recomienda la inmunización rutinaria con palivizumab en prematuros de 35 semanas de edad gestacional, o menos, con o sin displasia broncopulmonar.

2. Pregunta económica

¿Cuál es la razón de costo-efectividad incremental de la profilaxis del virus sincitial respiratorio con palivizumab en niños prematuros con 35 semanas o menos de edad gestacional?

PICOT-R						Relevancia		
Pacientes	**Intervención**	**Comparador**	**Desenlaces**	**Horizonte de tiempo**	**Recursos**	**Baja**	**Media**	**Alta**
Pacientes recién nacidos prematuros (35 semanas de edad gestacional o menos).	Palivizumab.	No profilaxis.	Muerte evitada, hospitalización evitada, casos de asma evitados, años de vida ajustados por calidad y años de vida salvados.	Un año, con modelación para toda la vida de las secuelas (asma).				X

3. Objetivos

- Revisar la literatura científica sobre la efectividad del palivizumab en la profilaxis del VSR en prematuros.
- Modelar la costo-efectividad de su empleo en Colombia.

4. Revision de la evidencia economica

La infección por VSR en niños sanos normalmente se resuelve espontáneamente. Sin embargo, en niños prematuros, con o sin displasia broncopulmonar, puede causar un compromiso pulmonar severo, requiriendo hospitalizaciones prolongadas, una parte importante de ellas en la unidad de cuidados intensivos, lo que se traduce en elevados costos. No se ha llegado a un consenso sobre la relación causal entre la infección y las consecuencias a largo plazo, aunque según algunos estudios observacionales el VSR se asocia con asma, alergias y enfermedades pulmonares crónicas. En Colombia hay un subregistro importante en el diagnóstico, por lo que las bases de datos pueden no ser de mucha ayuda. A pesar de ello, los datos del Instituto Nacional de Salud (INS 2010la reportan como una infección endémica con un pico epidémico entre los meses de marzo y julio, sin embargo, las recomendaciones de la Asociación Colombiana de Neonatología sugieren el uso del palivizumab durante todo el año (Piñeros y cols. 2012).

Existen dos experimentos clínicos diseñados para probar la efectividad del palivizumab, el primero es el estudio IMpact-RSV, que fue realizado en prematuros (<35 semanas) con y sin enfermedad pulmonar crónica, y el otro en pacientes con cardiopatía congénita (que no son el tema de esta guía). El estudio IMpact-RSV fue un experimento clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron 1502 prematuros. La dosis utilizada en este estudio fue 15 mg/kg dosis, mensual, durante cinco meses. El desenlace primario fue el número de hospitalizaciones por infección por VSR confirmada. El seguimiento en este estudio fue durante 150 días después del nacimiento. En los resultados de este estudio se encontró una reducción del 55 % en el número de hospitalizaciones (10,6 % placebo vs. 4,8 % palivizumab), en el subgrupo de pacientes con displasia broncopulmonar la reducción en este desenlace fue de 39 % (12,8 % placebo vs. 7,9 % palivizumab), cuando se excluyeron del análisis los pacientes con displasia broncopulmonar la reducción fue de 78 % (8,1 % placebo, y 1,8 % palivizumab). En este estudio no se describieron eventos adversos de importancia. Aunque hubo una diferencia en mortalidad (1 % en placebo y 0,4% en el grupo palivizumab) la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Según el reporte del Observatorio del Medicamento, el palivizumab fue uno de los medicamentos más recobrados en el año 2008, con un total de $18.343.493.126 representados por un total de 5127 unidades de palivizumab de 50 mg y 3014 unidades de palivizumab de 100 mg. Del total de recobros reportados por el Ministerio de la Protección Social el palivizumab fue el 1,4% de todos los medicamentos y el 6,5% de los medicamentos del grupo "Peso Pesado" donde comparte categoría con el rituximab, trastuzumab, bevacizumab, adalimumab, octreotida, e imatinib. (Observatorio del Medicamento)

Al hacer una revisión sistemática, se identificaron 34 estudios económicos (ver **Tabla 1**). En los estudios se observan diferencias importantes en las conclusiones, dadas por las metodologías empleadas, los métodos de costeo y los umbrales de costo-efectividad.

En conclusión, por los elevados costos del palivizumab, así como por la incertidumbre de la prevalencia de la enfermedad, es importante definir la conveniencia de administración del medicamento, así como definir su costo-efectividad en el país. Por esta razón, se hace necesario realizar una evaluación económica en el contexto colombiano, ya que implementar una recomendación foránea podría ser claramente inapropiado.

Para definir la pregunta seleccionada para hacer la evaluación económica se siguieron los siguientes pasos:

- Definición de preguntas a responder por la GAI – GDG.
- Presentación formal ante el GDG sobre los principios básicos de la economía en la salud.
- Mostrar al GDG que el análisis económico tiene que ver con la evaluación de los costos y beneficios para la salud, no es simplemente una cuestión de estimar las consecuencias de una recomendación en cuanto a uso de los recursos.
- Destacar la importancia de su participación para la identificación de los desenlaces intermedios y finales para desarrollar un modelo económico.
- Aclarar que el modelo refleja los principales aspectos de la realidad de un curso clínico pero no modela exactamente la realidad.
- Identificación de preguntas/recomendaciones que requerirían una consideración sobre sus consecuencias económicas.
- Definición de preguntas en formato PICOT-R- Grupo EE.
- Revisión de literatura sobre las preguntas definidas (búsqueda y apreciación crítica de evidencia).
- Refinamiento de preguntas económicas- Grupo EE y GDG
- Presentación y socialización de las preguntas con expertos y actores involucrados.

Una vez identificada la pregunta económica de más alta relevancia, se procedió a crear una estrategia de búsqueda con términos MeSH, que fue replicada en los principales portales como PubMed, Ovid, NHS-EED, CEA de la Universidad de Tufts, CADTH, DARE, entre otros.

4.1. Bases de datos utilizadas en la búsqueda.

Health Technology Assessment Database (HTA)

NHS Economic Evaluation Database (NHS EDD)

MEDLINE

EconLit (CSA)

Health Business Fulltext Elite

LILACS

4.2. Estrategia de búsqueda (se describe la de Pubmed, las otras fueron adaptadas según necesidad)

1 Respiratory Syncytial Virus Infections/

2 respiratory syncytial viruses/ or respiratory syncytial virus, human/

3 (respiratory syncytial vir* or rsv).tw.

4 Respiratory Tract Infections/

5 (acute respiratory infection* or acute respiratory tract infection*).tw.

6 (lower respiratory tract infection* or lrti).tw.

7 exp Bronchiolitis/

8 bronchiolit*.tw.

9 pneumonia/ or pneumonia, viral/

10 pneumon*.tw.

11 or/1-10

12 palivizumab.tw,nm.

13 synagis.tw,nm.

14 exp Antibodies, Monoclonal/

15 (monoclonal antibod* or mab or mabs).tw.

16 Antiviral Agents/

17 Antibodies, Viral/

18 or/12-17

19 11 and 18

La búsqueda se hizo entre el 27 y el 29 de julio de 2011, y los resultados fueron:

HEED (28 resultados)

NHS EED issue 3, 2011 (27 resultados)

HTA issue 3, 2011 (8 resultados)

DARE issue 3, 2011 (8 resultados)

PEDE 1980 a 2009 (26 resultados)

Medline 1996 - 2011 (234 resultados)

Embase.com 1996 - 2011 (530 resultados)

Tras eliminar los resultados duplicados, se obtuvieron 644 resúmenes de los cuales se seleccionaron los 35 que se revisaron en texto completo. No se cruzó la búsqueda con términos de economía porque se usó la misma búsqueda para los artículos de efectividad y seguridad.

Tabla 1. Análisis económicos identificados

Estudio	*Intervenciones*	*Población*	*Desenlaces relevantes*	*Comentarios generales*
Carbonell-Estrany 2009	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos prematuros entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional	QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Chirico 2009	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos prematuros a las 33 semanas o menos y entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional	Años de vida ganados y QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Chiroli 2005	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos prematuros entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional	Años de vida ganados y QALY	No financiado por la industria, costo-efectivo
Elhassan 2006	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Niños sin enfermedad pulmonar crónica nacidos entre la semana 26 y 32 de edad gestacional	QALY	No financiado por la industria, costo-efectivo,
Embleton 2007	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos prematuros entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional	Años de vida ganados y QALY	No financiado por la industria, puede o no ser costo-efectivo
Hampp 2009	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Pacientes con enfermedad de pulmón crónica, enfermedad cardiaca crónica y prematuros nacidos a las 32 semanas	Años de vida ganados	No financiado por la industria, no costo-efectivo
Hampp 2011	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Pacientes con enfermedad de pulmón crónica, enfermedad cardiaca crónica y prematuros nacidos a las 32 semanas de gestación	Años de vida ganados	No financiado por la industria, no costo-efectivo
Harris 2011	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Niños menores de 2 años con enfermedad cardiaca crónica	Años de vida ganados	Dr. Human recibió honorarios de menos de $ 1000 por parte de Abbott. No costo-efectivo
Hascoet 2008	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Niños prematuros con displasia broncopulmonar y cardiopatía congénita.	Años de vida ganados	No financiado por la industria, costo-efectivo
Health Care Insurance Board/	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos prematuros entre las 32 y 35 semanas de edad	Años de vida ganados	No financiado por la industria, puede o no ser costo-efectivo

College voor 2005		gestacional		
Human 2010	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Niños prematuros menores de 2 años con cardiopatía	Años de vida ganados	No financiado por la industria, no costo-efectivo
Joffe 1999	Profilaxis con palivizumab, no suministración de palivizumab y RSVIG	Niños nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional vs niños entre las 33 y 36 semanas de edad gestacional	Años de vida ganados	No financiado por la industria, no costo-efectivo
Kang 2009	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos prematuros entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional	Años de vida ganados	No financiado por la industria, costo-efectivo
Lofland 2000	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Los subgrupos fueron evaluados entre los nacidos a las 32 semanas y los mayores de 32 semanas de edad gestacional y estratificados según la severidad de la enfermedad pulmonar crónica	Años de vida ganados y caso evitado	Este trabajo fue apoyado por MedImmune, Inc. Puede o no ser costo-efectivo
Marchetti 1999	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos a las 35 (o menos) semanas de edad gestacional con o sin enfermedad broncopulmonar	Años de vida ganados	Financiada por MedImmune, Inc. costo-efectivo
Neovius 2010	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos prematuros a las 29 (o antes) semanas de edad gestacional	Años de vida ganados	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Neovius 2011	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos prematuros a las 29 (o antes) semanas de edad gestacional	QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Nuijten 2009	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Niños que requirieron hospitalización por enfermedad cardiaca crónica	QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Nuijten 2009	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Nacidos entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional y los nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional	QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
García-Altés 2010	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Pretérminos menores de 2 años con y sin displasia broncopulmonar, y menores	Hospitalización evitada, años de vida ganados	No financiado por la industria, no costo-efectivo

		de 5 años con enfermedad congénita cardíaca.		
Lanctot 2008	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros 32-35 semanas	Años de vida ganados, QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Lazaro y de Mercado 2006	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros entre 32 y 35 semanas con dos o más factores de riesgo descritos por la Sociedad de Neonatología Española.	Años de vida ganados, QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Lazaro y de Mercado 2007	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros de 35 semanas o menos y 6 meses de edad antes del inicio de la temporada, también aquellos menores de 24 meses que tienen diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar.	Años de vida ganados, QALY	No financiado por la industria, costo-efectivo
Nuijten 2007	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Pretérminos de 35 semanas o menos, niños con displasia broncopulmonar y también con enfermedad cardíaca congénita.	Años de vida ganados, QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Nuijten 2010	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros de 32 semanas o menos que van a tener menos de 6 meses en el momento del inicio de la temporada.	Años de vida ganados, QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Ravasio 2006	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros de 35 semanas o menos con y sin displasia broncopulmonar	Años de vida ganados, QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Resch 2008	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros de 35 semanas o menos, con y sin displasia broncopulmonar y con y sin enfermedad congénita cardíaca.	Años de vida ganados, QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Rietveld 2010	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Cohorte retrospectiva de niños prematuros.	Costo de hospitalización evitada.	No financiado por la industria, no costo-efectivo
Roeckl Wiedmann 2003	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros de 35 semanas o menos con diferentes factores	Costo de hospitalización evitada.	Financiado por Abbott , no costo-efectivo

		de riesgo.		
Smart 2010	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros entre 32 y 35 semanas de edad gestacional.	Años de vida ganados, QALY	No financiado por la industria, costo-efectivo
Tam 2009	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Niños menores de 1 año en la Isla de Baffin	Años de vida ganados, QALY	Financiado por Abbott, costo-efectivo
Vogel 2002	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros menores de 32 semanas	Cost per hospitalization averted,	Financiado por Abbott, no costo-efectivo
Wang 2008	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros menores o iguales s 35 semanas.	QALY	No financiado por la industria, no costo-efectivo
Wang 2009	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros menores o iguales s 35 semanas.	QALY	No financiado por la industria, no costo-efectivo
Wang 2011	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab	Prematuros menores o iguales s 35 semanas.	Hospitalización evitada	No financiado por la industria, no costo-efectivo

4.3. Resumen y discusión de la evidencia económica

En los estudios se observan resultados diferentes: 20 de ellos resultan ser costo-efectivos, 3 pueden o no ser costo-efectivos y los 12 restantes no son costo-efectivos. Estas diferencias están dadas por distintos factores que intervienen en la costo-efectividad: la prevalencia del VSR, los costos del tratamiento de las complicaciones, el costo del medicamento y el umbral empleado en la toma de decisiones. Al analizar aquéllos 17 en donde se afirma que fueron financiados por la industria, resultan costo-efectivos 14.

Una de las dificultades es la falta de evidencia sobre la relación causal entre la infección por VSR y el asma. Razón por la cual muchos estudios no modelan esta secuela, sin por ello entrar en un error. La mayoría de los estudios se basan en el único experimento clínico que evalúa la efectividad del palivizumab en la disminución de hospitalizaciones, el estudio IMpact-RSV (ver **Apéndice 1**). Otro sesgo que se encuentra es el financiamiento de los estudios por la industria (Abbott), no por esto se puede decir que están mal hechos pero sí el riesgo de sesgo es mayor. Afortunadamente solamente en un artículo no se hace la debida declaración de conflicto de intereses.

5. Metodología

Tipo de evaluación económica

Costo-utilidad, costo-efectividad.

Población objeto de estudio

Todos los recién nacidos prematuros (menores de 35 semanas de edad gestacional), se hace análisis por subgrupos para aquellos con displasia broncopulmonar. El contexto es un hospital con atención neonatal y experticia en el uso del palivizumab. Se excluyen aquellos prematuros con cardiopatía congénita. En la modelación se simula el comportamiento de la infección viral con la existencia de estaciones, ya que en nuestro país no hay evidencia clara de la estacionalidad del virus y las recomendaciones de la Asociación Colombiana de Neonatología sugieren la aplicación del palivizumab durante todo el año.

Comparadores

El comparador es no hacer profilaxis. El otro producto para la inmunoprofilaxis pasiva, la inmunoglobulina intravenosa, en el momento no se comercializa por lo que se excluyó de la comparación.

Alternativa A. Administración de palivizumab (15 mg/Kg) inyección intramuscular de aplicación mensual, se debe iniciar antes del comienzo de la estación del VSR, y continuar hasta la finalización de la misma. En regiones sin picos epidémicos, como la Florida (Winterstein, 2012) se sugiere mantener la aplicación durante todo el año.

Alternativa B. No profilaxis.

Perspectiva

La perspectiva empleada es la del tercero pagador (Sistema de Salud Colombiano), independiente de si el pago se hace por la EPS o a través de recobros al Fosyga.

Horizonte de tiempo

Para la infección por VSR, el horizonte empleado fue el del estudio IMpact-RSV (150 días). El análisis de morbilidad y mortalidad se basó en el seguimiento de la secuela principal (asma) y sus consecuencias, costos y compromiso de calidad de vida, en toda la vida del paciente. Dado que no hay consenso de la relación causal VSR con asma, también se modeló sin considerar la secuela. Costos y consecuencias se trajeron a valor presente ver Apéndice 2 y 3.

Efectividad

Las efectividades se evaluaron según los siguientes desenlaces:

- Muertes evitadas
- Hospitalizaciones evitadas
- Asmas evitadas
- Años de vida ajustados por calidad ganados (AVAC o QALY)

Información sobre Efectividad y Seguridad

Las efectividades del medicamento evaluado se obtuvieron de los resultados presentados en el estudio IMpact-RSV. Las tasas de mortalidad se ajustaron de acuerdo a la tasa de hospitalización, en el estudio IMpact-RSV este resultado no fue estadísticamente significativo por tal razón el dato empleado se calculó de la siguiente manera: el estudio de Sampalis y cols. (2003) encontró que la mortalidad en niños hospitalizados con infección probable por VSR era de 8,1% durante el seguimiento en este estudio que fue de dos años. Los datos de tasa de hospitalización por VSR fueron para placebo de 10,6% y la mortalidad atribuida al VSR es de 8,1%, lo que nos da una mortalidad ajustada por tasa de hospitalización de 0,86% para placebo. Al repetir el ejercicio para palivizumab encontramos que la tasa de mortalidad ajustada por tasa de hospitalización fue de 0,39%. Estos resultados son muy parecidos a los reportados en el estudio IMpact-RSV, con 0,4 % de mortalidad para palivizumab y 1 % para placebo.

La esperanza de vida empleada fue de 73,2 años dato obtenido del Banco Mundial, el total de niños prematuros de 35 semanas o menos se calculó a partir de los datos demográficos del DANE para el año 2009 para un total de 78.375 recién nacidos, dato que se usó para la simulación de una cohorte de recién nacidos con las características demográficas del estudio IMpact-RSV.

El único estudio de estimación del asma en la población general en Colombia fue desarrollado por Dennis y cols en el año 2004. El dato de prevalencia obtenido por ellos fue de 10,4% en la población general.

Los datos de dosis total de medicamento administrado son de estudios extranjeros donde existen menos dificultades al acceso en salud, por tal motivo sabemos que la variable número de dosis de palivizumab nos genera gran incertidumbre, por lo que se realizó una modelación de Monte Carlo para diferentes (de 3 a 5).

La seguridad del medicamento está reportada en el estudio IMpact-RSV donde no se encontraron diferencias significativas en la aparición de eventos adversos, en comparación con el placebo. De los eventos adversos reportados el más frecuente es la fiebre seguido de los eventos relacionados al sitio de punción. La mayoría de estos eventos son de corta duración, y no se presentaron eventos serios.

Uso de recursos y costos

El análisis de costos de las intervenciones incluidas en esta evaluación económica implicó la identificación de los eventos generadores de costos según las alternativas a comparar.

De acuerdo con la perspectiva de la evaluación, se incluyeron los costos directos del tratamiento y los potenciales ahorros según el control de los desenlaces principales en función del tiempo. Se calcularon los costos asociados a esas alternativas desde la perspectiva del sistema de salud. La unidad de medida corresponde a pesos colombianos de 2010. Se definió una tasa de descuento anual del 3 % tanto para los costos como para los beneficios en salud, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social.

Para establecer el número de viales utilizados por paciente en Colombia se recurrió a la base de datos del Fosyga entre octubre de 2006 y septiembre de 2011 se hicieron 5249 solicitudes de recobro por palivizumab para un total de 26.036 viales, lo que lleva a un promedio de 4,96 viales por recobro.

Fuentes de consumo de recursos y costos

El análisis de costos requiere de tres procesos definidos (Drummond et al, 2005): *a).* Identificar los recursos: ¿Qué uso de los recursos es probable en un programa o tratamiento?, este punto se refiere a listar los recursos a costear; *b).* Medir: ¿Qué volumen de recursos podrían ser usados en un programa o tratamiento?; y *c).* Valorar: ¿Cuál es el valor monetario de los recursos utilizados?

Para los dos primeros pasos se utilizaron como fuentes de información protocolos clínicos, guías de práctica clínica identificadas por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), y revisión de facturación e historias clínicas de algunos hospitales en el país. Los resultados de este ejercicio fueron validados por los expertos temáticos y el GDG.

Para la valoración de los recursos, se emplearon bases de datos nacionales para procedimientos -manuales tarifarios usados por las instituciones prestadoras de servicios de salud en sus contrataciones-, de las cuales, la más usual para contratar es la que corresponde a tarifas del Instituto de Seguros Sociales (ISS) del año 2001, que ajustado a la fecha corresponde a un 30% adicional al valor definido.

Para determinar el valor unitario de los procedimientos y servicios identificados por el GDG, se analizaron las diferentes opciones de tarifas empleadas en la contratación por regiones del país, tanto para el sector público como privado, a partir de la información suministrada por una muestra de aseguradores del Sistema. Para el régimen contributivo se empleó la técnica grupos nominales[1], mientras que 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 durante el período 2009-2010.

Las instituciones que participaron en la definición de las tarifas (**Tabla 2**), cuentan con una importante participación en el mercado (según número de afiliados distribuidos en el país) Para el régimen contributivo, estas EPS representan el 34,3 % del total afiliados al régimen contributivo en el país (23.861.469), mientras que para el subsidiado las EPS representan el 37,9 % de afiliados de este régimen en el país (24.713.654).

[1] Reunión de expertos enmarcada en la modalidad de entrevistas grupales.

Tabla 2. Instituciones participantes en el análisis de tarifas, 2011

INSTITUCIONES CONSULTADAS	REPRESENTACIÓN NACIONAL*	
Régimen contributivo	**Afiliados total**	**Participación en el total de RC**
SURA EPS	1.613.692	19,69%
SALUD TOTAL EPS	2.200.234	26,85%
COMPENSAR EPS	849.029	10,36%
COOMEVA EPS	3.531.308	43,09%
TOTAL EPS ENCUESTADAS	8.194.263	100%
Régimen subsidiado	**Afiliados total**	**Participación en el total de RS**
ECOOPSOS	635.454	6,8%
ASMET SALUD	1.429.181	15,2%
MUTUAL SER	1.022.190	10,9%
AMBUQ	735.613	7,8%
OTRAS EMPRESAS SOLIDARIAS	5.550.223	59,2%
TOTAL ESS	9372661	38%
TOTAL AFILIADOS RS	24713654	100%

Fuente: Datos a junio de 2011 según Supersalud

Las instituciones prestadoras de servicios de salud y las aseguradoras usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresale el SOAT: Decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), se fijan y establecen tarifas en (salarios mínimos legales vigentes) SMLDV; y el ISS -Acuerdo 256 de 2001, manual del Seguro Social Intervenciones y procedimientos médico-quirúrgicos, más usado en el sector privado (régimen contributivo).

Se pudo concluir, a partir del ejercicio propuesto, que el porcentaje de negociación (porcentaje 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 GRD), ubicación geográfica y estructura de mercado.

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 de la Alianza de las tres Universidades que hacen parte del consorcio (Universidad Nacional, 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 para el análisis en las evaluaciones económicas de las guías.

Haber convertido los valores de SOAT en ISS 2001+/- un porcentaje permitió encontrar la similitud de las tarifas entre el régimen contributivo y el subsidiado (para el año 2010), es decir, 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 %.

Las bases de datos empleadas para los medicamentos corresponden a los reportes del Sistema Integral de Información de la Protección Social, SISPRO y específicamente del Sistema de información de Precios de Medicamentos SISMED del Ministerio de la Protección Social. Estos reportes de SISMED se efectúan trimestralmente, consolidando datos que permiten el análisis y monitoreo 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.

Estas bases contienen el nombre del medicamento, su presentación, si es de fabricación nacional o no, el código Anatómico, Terapéutico y Químico (ATC), OMS principio activo, si el medicamento es POS o no, el Código único de Medicamento (CUM), y el sistema de codificación desarrollado por el INVIMA, para facilitar el manejo de la información y la toma de decisiones. Asimismo, el reporte SISMED incluye el periodo durante el cual se reportaron los precios, el precio mínimo y el precio máximo al cual se vendió el medicamento durante un periodo dado, el número de unidades de presentación comercial vendidas durante el periodo considerado. La metodología de costeo corresponde a la descrita en el artículo 1 del Decreto 4474 de 2010.

Para el costo específico del palivizumab, éste se encuentra fijado por la Resolución 3470 de 2011 del Ministerio de la Protección Social. El costo por miligramo es de $25,831, y la dosis es de 15 mg por kilogramo de peso. Para estimar el costo por paciente, en el modelo se procedió de la siguiente manera: para prematuros de menos de 32 semanas, se utilizaban tres ampollas de 50mg (asumiendo una aplicación mensual) y a partir de la cuarta aplicación se empleaban dos ampollas. En niños de 32 a 35 semanas, la primera aplicación era de una ampolla, y luego de dos ampollas a partir de la segunda aplicación. Este escenario asume que, una vez aplicados los 15 mg por kilogramo de peso, el resto del medicamente se desperdicia. En un análisis independiente, dentro del **Escenario 1** se asume una reducción del desperdicio del 20% del medicamento (reuniendo varios prematuros en un mismo día, por ejemplo).

Calidad de vida (Utilidad)

La utilidad se estimó en AVAC o QALY, tomados de Greenough et al (2004) quienes los calcularon a partir del HUI (*Health Utility Index* 2), resolviendo un cuestionario de 15 preguntas a los padres de los niños. La utilidad asignada para los niños en quienes se probó VSR fue de 0,88, que fue menor que la de

los pacientes sin VSR que reportó una media de 0,95. La mediana de la escala multiatributo HUI 3 no cambió significativamente, arrojando 0,93 para los pacientes con VSR probado y 0,97 para los otros.

Para la utilidad de asma como secuela, aplicada a toda la vida del paciente, se empleó 0,93 a partir del estudio de Berg y Lindgren (2008).

Costos del caso base

Los costos empleados para alimentar el modelo se presentan en los **Apéndices 10 y 11.**

Incertidumbre en costos.

Análisis de sensibilidad: El modelo incluyó un análisis basal del mejor escenario, con análisis de sensibilidad univariado, determinístico, para evaluar el impacto de la incertidumbre de algunos supuestos o parámetros del modelo. Como existe una gran incertidumbre en los datos de efectividad se desarrolló un modelo de Monte Carlo de primer orden generando distribuciones para cada una de las variables incluidas: ver **Apéndices 5-12** donde se describen para cada una de las variables el tipo de distribución empleada.

Dado que los precios no tienen una distribución normal; se consideró una tarifa mínima del ISS 2001 + 25 % y una tarifa máxima del ISS 2001+ 48 %, con una distribución lineal, excepto para la variable "costo del asma" a la que se le asignó una distribución gamma. El costo de la secuela fue determinado de acuerdo con los datos reportados por Hinestrosa y cols, en el que se reportan costos anuales discriminados por edades en los siguientes intervalos: <1 año, 1-4 años, 5-11 años, 12-18 años, 19-45 años y de 46-73.21 años (ver **Apéndice 11**).

Tasa de descuento

La tasa de descuento usada para costos y desenlaces corresponde a una tasa constante de 3 % anual; de acuerdo a la recomendación del Panel de Washington.[2]

Para los efectos clínicos dicha tasa se interpreta como la preferencia de la sociedad por la inmediatez (se valora más un beneficio sanitario hoy que uno mañana). Para los costos, dicha tasa se asemeja a la tasa de interés (costo de oportunidad del dinero).

---

[2] Lipscomb J., Weinstein MC.& Torrance GW. Time preference in Gold, J. E. Siegel, L. B. Russel & M. C. Weinstein (Eds.), Cost-Effectiveness in Health and Medicine: Oxford University Press 1996. P 214-246.

La mayoría de los estudios recomiendan una tasa específica entre un rango de 1 y 8 %; las más empleadas son 3 % y 5 %. Un rango razonable de las tasas de descuento a emplear es el de 0 % a 10 %. El límite inferior proporciona la toma de decisiones sociales con ideas sobre los efectos de descuento al mostrar lo que ocurre en su ausencia, el límite superior representa un límite máximo razonable de la tasa de consumo de interés real en los mercados actuales.

El análisis de sensibilidad fue acordado en un rango entre 0 % y 10 % para esta guía.

Umbral

El umbral máximo por año de vida ajustado por calidad (AVAC o QALY) ganado fue definido por el grupo económico como de hasta 3 veces el PIB per cápita. Para el caso de Colombia este valor sería de hasta $36 millones de pesos (para -2010).

Modelamiento

Se diseñó un modelo de árbol de decisión empleando información clínica proveniente de la literatura y costos locales, así como algunas estadísticas de la población nacional provenientes del DANE (expectativa de vida al nacer, y población total anual de prematuros menores de 35 semanas, discriminados según edad gestacional). El árbol fue validado por el grupo de expertos clínicos y por el grupo asesor de NICE. Para la estructura del árbol, ver **Apéndice 4**. La población de la cohorte empleada en el modelo refleja los criterios de inclusión y exclusión del estudio IMpact-RSV. Se comparó con información del estudio observacional de Sampalis y cols. para la tasa de mortalidad, que fue parecida en ambos estudios (0,39 % para palivizumab y 0,86% para no palivizumab en el estudio de Sampalis y 0,4 % para palivizumab, 1 % para no palivizumab en el IMpact-RSV).

Consideraciones generales/Supuestos del modelo

El primer supuesto del modelo es que los pacientes con infección por VSR que se hospitalizan en Colombia tienen unas características demográficas similares a las presentadas en el estudio IMpact-RSV, y que la efectividad y las estancias hospitalarias son también similares. Otro supuesto es que se asumen datos de la literatura científica, provenientes de países europeos, para las utilidades empleadas en el modelo. No hay consenso universal sobre la relación causal potencial entre VSR y asma, y por eso se modela en diferentes escenarios con y sin el asma como secuela de la infección. Otro supuesto sobre el cual no hay consenso, es si la efectividad del medicamento es independiente del número de dosis de

palivizumab que se aplican (el laboratorio sugiere 5 dosis, pero en los estudios, en promedio se aplica un número menor).

Variabilidad

Para el análisis de subgrupos, se plantearon seis escenarios diferentes:

Escenario 1: Esta es el escenario base: se modela la infección por VSR en prematuros de 35 semanas o menos de edad gestacional, con o sin displasia broncopulmonar, en los que se hace modelamiento durante toda su vida asumiendo que tienen un riesgo aumentado de tener asma como secuela.

Escenario 2: Se modelación la infección por VSR en prematuros de 35 semanas o menos de edad gestacional, con o sin displasia broncopulmonar, donde no se asumen secuelas por lo que la modelación es únicamente durante la hospitalización. Los datos de efectividades cambian, ya que las tasas de hospitalización en estos niños son mayores que en los pacientes sin displasia broncopulmonar (7,9% para palivizumab, y 12,8% para placebo).

Escenario 3: Se modela la infección por VSR en prematuros de 35 semanas o menos de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar, en los que se hace modelamiento durante toda su vida asumiendo que tienen un riesgo aumentado de tener asma como secuela.

Escenario 4: Se modelación la infección por VSR en prematuros de 35 semanas o menos de edad gestacional, sin displasia broncopulmonar, donde no se asumen secuelas por lo que la modelación es únicamente durante la hospitalización. Los datos de efectividades cambian, ya que las tasas de hospitalización en estos niños son mayores que en los pacientes sin displasia broncopulmonar (7,9% para palivizumab, y 12,8% para placebo).

Escenario 5: Se modela la infección por VSR en prematuros de 35 semanas o menos de edad gestacional con displasia broncopulmonar, en los que se hace modelamiento durante toda su vida asumiendo asma como secuela.

Escenario 6: Se modela la infección por VSR en prematuros de 35 semanas o menos de edad gestacional con displasia broncopulmonar, donde no se asumen secuelas por lo que la modelación es únicamente durante la hospitalización. Los datos de efectividades cambian, las tasas de hospitalización son mayores 7,9% para palivizumab, y 12,8% para placebo.

Análisis de sensibilidad: Se hicieron análisis de sensibilidad de una sola vía para cada una de las variables del modelo, análisis de tornado, y análisis probabilísticos simulando cohortes de pacientes mediante el método de Monte Carlo.

6. Resultados

En el **Escenario 1** (ver **Tabla 3**), que se ha asumido como caso base, la razón de costo efectividad incremental es de $45,9 millones de pesos por QALY ganado

Escenario 1, Modelación VSR en pacientes con y sin displasia broncopulmonar, modelado toda la vida, asma como complicación. Tasa de descuento 3 %, 5 % y 10 %.

	Costo total	QALY total	Costo incremental	Efectividad incremental	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.532.588	29,8873	$ 8.738.427	0,1645	$ 53.121.137	3%
No palivizumab	$ 794.161	29,7228	-	-	-	
	Costo total	QALY total	Costo incremental	Efectividad incremental	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.467.287	20,083	$ 8.746.143	0,1105	$ 79.150.615	5%
No palivizumab	$ 721.144	19,9725	-	-	-	
	Costo total	QALY total	Costo incremental	Efectividad incremental	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.393.567	10,8171	$ 8.754.854	0,0595	$ 147.140.403	10%
No palivizumab	$ 638.713	10,7576	-	-	-	
	Costo total	QALY total	Costo incremental	Efectividad incremental	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.761.850	71,8515	$ 8.708.726	0,3953	$ 22.030.675	0%
No palivizumab	$ 1.053.124	71,4562	-	-	-	
	Costo total	Casos de asma	Costo incremental	Efectividad incremental	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.532.588	0,1148	$ 8.738.427	-0,0136	$ (642.531.397)	3%
No palivizumab	$ 794.161	0,1284	-	-	-	
	Costo total	Muerte	Costo incremental	Efectividad incremental	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.532.588	0,0077	$ 8.738.427	-0,0045	$ (1.941.872.667)	3%
No palivizumab	$ 794.161	0,0122	-	-	-	
	Costo total	Hospitalización	Costo incremental	Hospitalizacion evitada	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.532.588	0,0408	$ 8.738.427	-0,0652	$ (134.024.954)	3%
No palivizumab	$ 794.161	0,106	-	-	-	

Escenario 2, Modelación VSR en pacientes con y sin displasia broncopulmonar, modelado a 150 días, sin secuelas. Tasa de descuento 3 %

	Costo total	Muerte	Costo incremental	Muertos evitados	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.269.404	0,0054	$ 8.769.525	-0,0048	$ (1.826.984.375)	NA
No palivizumab	$ 499.879	0,0102	-	-	-	
	Costo total	**Hospitalizacion**	**Costo incremental**	**Hospitalización evitada**	**RCEI**	**Tasa de descuento**
Palivizumab	$ 9.269.404	0,018	$ 8.769.525	-0,063	$ (139.198.810)	NA
No palivizumab	$ 499.879	0,081	-	-	-	

Escenario 3, Modelación VSR en pacientes sin displasia broncopulmonar, modelado toda la vida, asma como complicación. Tasa de descuento 3 %, 5 %, 10 %.

	Costo total	QALY total	Costo incremental	Efectividad incremental		tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.335.958	29,9723	$ 8.927.821	0,1786	$ 49.987.800	3%
No palivizumab	$ 408.137	29,7937	-	-	-	
	Costo total	**casos de asma**	**Costo incremental**	**casos de asma evitados**	**RCEI**	**Tasa de descuento**
Palivizumab	$ 9.335.958	0,1078	$ 8.927.821	-0,0147	$ (607.334.762)	3%
No palivizumab	$ 408.137	0,1225	-	-	-	
	Costo total	**Muerte**	**Costo incremental**	**Hospitalización evitada**	**RCEI**	**Tasa de descuento**
Palivizumab	$ 9.335.958	0,018	$ 8.927.821	-0,063	$ (141.711.444)	3%
No palivizumab	$ 408.137	0,081	-	-	-	
	Costo total	**Hospitalizacion**	**Costo incremental**	**Muertos evitados**	**RCEI**	**Tasa de descuento**
Palivizumab	$ 9.335.958	0,0054	$ 8.927.821	-0,0048	$ (1.859.962.708)	3%
No palivizumab	$ 408.137	0,0102	-	-	-	

Escenario 4, Modelación VSR en pacientes sin displasia broncopulmonar, modelado a 150 días, sin secuelas. Tasa de descuento 3 %.

	Costo total	Muerte	Costo incremental	Muertos evitados	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.088.859	0,0054	$ 8.961.600	-0,0048	$ (1.867.000.000)	NA
No palivizumab	$ 127.259	0,0102	-	-	-	
	Costo total	Hospitalizacion	Costo incremental	Hospitalización evitada	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.088.859	0,018	$ 8.961.600	-0,063	$ (142.247.619)	NA
No palivizumab	$ 127.259	0,081	-	-	-	

Escenario 5, Modelación VSR en pacientes con displasia broncopulmonar, modelado toda la vida, asma como complicación. Tasa de descuento 3 %.

	Costo total	QALY total	Costo incremental	Efectividad incremental	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.675.617	29,7994	$ 8.772.284	0,1389	$ 63.155.392	3%
No palivizumab	$ 903.333	29,6605	-	-	-	
	Costo total	casos de asma	Costo incremental	Casos de asma	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.675.617	0,1221	$ 8.772.284	-0,0114	$ (769.498.596)	3%
No palivizumab	$ 903.333	0,1335	-	-	-	
	Costo total	Muerte	Costo incremental	Muertos evitados	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.675.617	0,0101	$ 8.772.284	-0,0038	$ (2.308.495.789)	3%
No palivizumab	$ 903.333	0,0139	-	-	-	
	Costo total	Hospitalizacion	Costo incremental	Hospitalización evitada	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.675.617	0,079	$ 8.772.284	-0,049	$ (179.026.204)	3%
No palivizumab	$ 903.333	0,128	-	-	-	

Escenario 6, Modelación VSR en pacientes con displasia broncopulmonar, modelado a 150 días, sin secuelas. Tasa de descuento 3 %.

	Costo total	Muerte	Costo incremental	Muertos	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.395.812	0,0101	$ 8.798.557	-0,0038	$ (2.315.409.737)	NA
No palivizumab	$ 597.255	0,0139	-	-	-	
	Costo total	Hospitalizacion	Costo incremental	Hospitalización evitada	RCEI	Tasa de descuento
Palivizumab	$ 9.395.812	0,079	$ 8.798.557	-0,049	$ (179.562.388)	NA
No palivizumab	$ 597.255	0,128	-	-	-	

Análisis y resultados

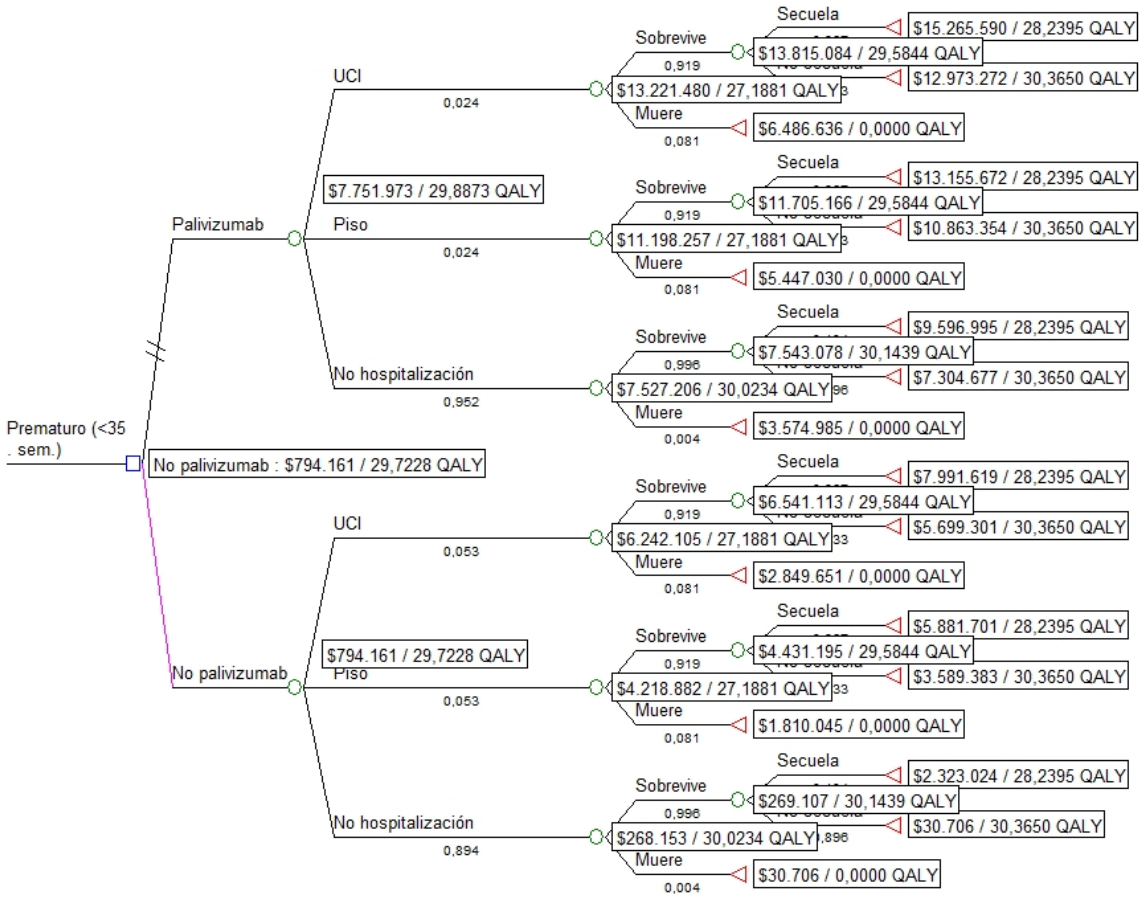
Resultados del caso base.

En el escenario base, prematuros de 35 semanas o menos, con o sin displasia broncopulmonar, y en quienes se asume una relación causal entre la infección por VSR y asma, aplicando la tasa de descuento propuesta (3 %) y teniendo en cuenta únicamente costos médicos directos, el palivizumab mostró una diferencia en costos de $8.738.427 y para el desenlace QALY, una diferencia de 0,1645, lo que resulta en una RCEI de $53.121.137. Al evaluar otros desenlaces de importancia en el modelo como: costo por caso de asma evitado, costo por muerte evitada y costo por hospitalización evitada los resultados fueron $642.531.397, $1.941.872.667 y $134.024.954, respectivamente.

Al aplicar diferentes tasas de descuento al escenario base los costos se modifican de la siguiente manera, para el desenlace de interés QALY, sin tasa de descuento $22.030.675, tasa de descuento del 5 % $79.150.615 y para la tasa de descuento del 10% una RCEI de $147.140.403

Un segundo análisis del **Escenario 1** asume una reducción significativa del desperdicio, reduciendo en total 20% del total de miligramos empleados (asumiendo, por ejemplo, que se reúnen varios pacientes en un mismo día). Los resultados de este análisis se muestran en la **Figura 1**. En estas circunstancias, la razón de costo efectividad incremental por QALY ganado es de $42.310.630.

Figura 1. Árbol de decisión del Escenario 1 asumiendo un programa de reducción del desperdicio de medicamento que llevara a emplear 20% menos de PVZ



Análisis de umbral: Con un costo por ampolla de 50 mg de $882.689 (68,3% del precio actual) la RCEI del palivizumab igualaría el umbral establecido de $36 millones. Por debajo de este precio, en este escenario base, podría considerarse costo-efectivo.

Otra variable que influye sobre los resultados es la tasa de mortalidad de los prematuros hospitalizados por VSR. Si la mortalidad llegara a ser de 13 % (en vez del 8,1 % del caso base). El palivizumab llegaría al umbral de costo-utilidad de $36 millones por QALY adicional ganado (asumiendo el mismo RR como medida de efectividad).

Resultados de los otros escenarios

Escenario 2: En este análisis se incluyeron pacientes con y sin displasia broncopulmonar, el horizonte temporal fue menor a un año por lo que la tasa de descuento no se aplica. Los resultados fueron: costo

por muerte evitada: $1.826.984.375 y por hospitalización evitada, $139.198.810. En este escenario, por ser un horizonte temporal de 150 días, no se asumen secuelas ni se calculan QALY.

Escenario 3: En este escenario se modelan prematuros sin displasia broncopulmonar, asumiendo asma como secuela y un horizonte de toda la vida del paciente. Los resultados muestran un menor costo por QALY ganado ($50 millones), un costo menor por caso de asma evitado ($607 millones), y un costo similar por hospitalización evitada ($141 millones).

Escenario 4: En este análisis se incluyeron pacientes sin displasia broncopulmonar, el horizonte temporal fue menor a un año por lo que la tasa de descuento no aplica (ni se incluye asma o se calculan QALY). Los resultados para costo por muerte evitada fueron $1.867.000.000; y para hospitalización evitada, $142.247.619.

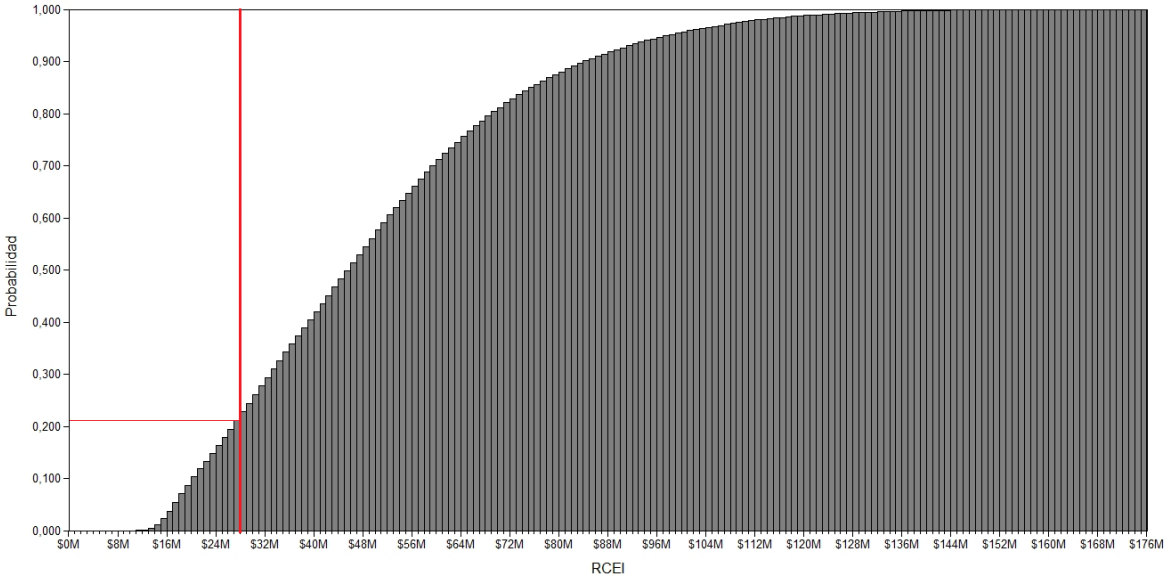
Escenario 5: Estos son pacientes prematuros con displasia broncopulmonar, modelada toda la vida del paciente y asumiendo asma como complicación. Los costos por QALY ganado fueron $63,2 millones, por vida salvada fueron $2,3 mil millones, por hospitalización evitada $180 millones y por caso de asma evitada $770 millones.

Escenario 6: En este análisis se incluyeron pacientes con displasia broncopulmonar, el horizonte temporal fue menor a un año por lo que la tasa de descuento no aplica. Los resultados para costo por muerte evitada fueron similares: $2,3 mil millones; y para hospitalización evitada de $180 millones.

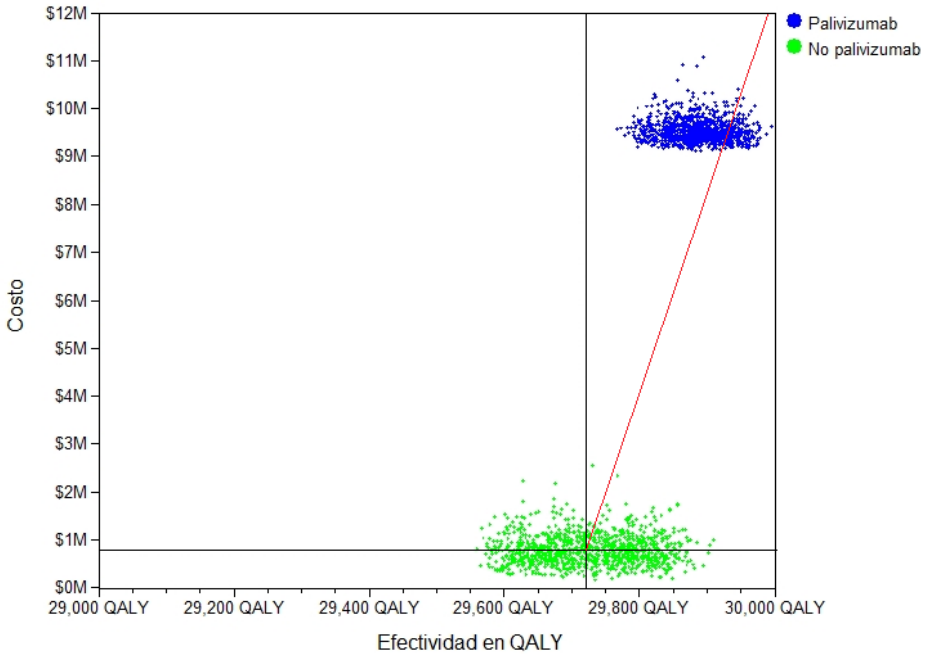
Análisis de sensibilidad

Los resultados de un modelo probabilístico deben entenderse como probabilidades en un mundo incierto. Así pues la probabilidad que el palivizumab resulte ser costo efectivo (determinado por el umbral de $36.000.000 por QALY ganado) es menor del 20% en experimentos simulados por computador donde se modifican todas la variables al mismo tiempo (ver **Figura 1**).

Figura 2. Razón de costo efectividad incremental, en millones de pesos por QALY, simulada en una cohorte de prematuros de 35 semanas o menos de edad gestacional. Se muestra el porcentaje acumulado y el porcentaje que estaría por debajo del umbral de $36 millones por QALY



Otra manera de graficar este resultado es por medio de una gráfica de puntos como se ve en el **Figura 3.**



7. Discusion

La presente evaluación económica tiene varias limitaciones. Como todas las evaluaciones económicas de la revisión de la literatura se basa en un único estudio clínico el IMpact-VSR publicado en 1998. Algunos de los datos del modelo, como la asociación causal con asma, provienen de estudios observacionales y han sido cuestionados. Los datos epidemiológicos colombianos como la incidencia, la mortalidad y la tasa de hospitalizaciones son deficientes.

Aunque los datos de costos, obtenidos localmente, pueden ser imprecisos, los análisis de sensibilidad muestran que el único costo determinante del modelo es el costo del medicamento.

Al revisar el costo por año de vida ajustado por calidad (QALY) en el escenario de base, así como en los otros cinco escenarios, está por encima del umbral establecido de antemano por el grupo. En una quinta parte de las simulaciones del Monte Carlo el costo estaría por debajo de esta valor. El costo que se pagaría por hospitalización evitada supera en varias veces el costo total de una hospitalización en nuestro medio. Algo similar podría decirse del costo por caso de asma evitada en los escenarios en los que esta secuela se tuvo en cuenta.

En Colombia no se ha estimado un valor umbral para una vida salvada, pero al convertir el valor que en este estudio se obtiene por vida salvada ($1,800 millones y $2,300 millones) se estarían pagando más de $60 millones por año de vida.

Este sirvió para mostrar la falta de información real de incidencia y de características clínicas de la infección por VSR en nuestro medio. Estas variables podrían hacer fluctuar el valor de costo por QALY. Nuestro análisis de sensibilidad, sin embargo, muestra que el costo del medicamento es el factor determinante.

Con todas estas consideraciones, la conclusión es que el palivizumab no es costo efectivo para la profilaxis de la infección por virus sincitial respiratorio en prematuros en Colombia.

8. Conclusiones

La conclusión de este estudio es que el palivizumab, al costo actual y teniendo en cuenta el umbral propuesto para la evaluación de tecnologías en Colombia, resulta ser costoso para los beneficios que se pueden obtener con su uso. No se recomienda la inmunización rutinaria con palivizumab en prematuros de 35 semanas de edad gestacional, o menos, con o sin displasia broncopulmonar. Para que

el palivizumab sea costo-efectivo debe disminuirse su costo a la mitad del precio actual. Además, proponemos que se debe recoger mejor información local de incidencia de infección por VSR, y del uso de recursos empleados en su tratamiento. A nivel mundial, es necesario replicar los estudios de efectividad, los de asociación del VSR con asma (y demostrar si el palivizumab reduce la incidencia de asma); igualmente debe establecerse la dosificación óptima.

Referencias

(1998). "Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group." Pediatrics **102**(3 Pt 1): 531-537.

Berg, J. and P. Lindgren (2008). "Economic evaluation of FE(NO) measurement in diagnosis and 1-year management of asthma in Germany." Respir Med **102**(2): 219-231.

Carbonell-Estrany, X. and P. Lázaro y de Mercado (2009). "Health economics and RSV." Paediatr Respir Rev **10 Suppl 1**: 12-13.

Chirico, G., R. Ravasio, et al. (2009). "Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants." Ital J Pediatr **35**(1): 4.

Chiroli, S., F. Macagno, et al. (2005). "Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of Respiratory Syncytial Virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease." Italian Journal of Pediatrics **31**(3): 188-194.

Dennis, R., L. Caraballo, et al. (2004). "Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities." Ann Allergy Asthma Immunol **93**(6): 568-574.

Drummond,M., Stoddart, G. L. et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd Edition. Oxford: Oxford Medical Publications: 2005.

Elhassan, N. O., M. E. Sorbero, et al. (2006). "Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease." Arch Pediatr Adolesc Med **160**(10): 1070-1076.

Embleton, N. D., S. T. Dharmaraj, et al. (2007). "Cost-effectiveness of palivizumab in infancy." Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res **7**(5): 445-458.

Figueras-Aloy, J., X. Carbonell-Estrany, et al. (2004). "Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain." Pediatric Infectious Disease Journal **23**(9): 815-820.

Garcia-Altes, A., N. Paladio, et al. (2010). "Cost-effectiveness analysis of the administration of palivizumab as prophylaxis of severe bronchiolitis due to respiratory syncytial virus." Pediatria Catalana **70**(2): 57-64.

Greenough, A. (2001). "Recent advances in the management and prophylaxis of respiratory syncytial virus infection." Acta Paediatr Suppl **90**(436): 11-14.

Greenough, A., J. Alexander, et al. (2004). "Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection." Arch Dis Child **89**(7): 673-678.

Greenough, A., S. Cox, et al. (2001). "Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection." Arch Dis Child **85**(6): 463-468.

Hampp, C. and T. L. Kauf (2009). "Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab from the perspective of a Southern US medicaid agency." Value in Health **12**(7): A301-A302.

Hampp, C., T. L. Kauf, et al. (2011). "Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications." Arch Pediatr Adolesc Med **165**(6): 498-505.

Harris, K. C., A. H. Anis, et al. (2011). "Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective." Can J Cardiol **27**(4): 523.e511-525.

Hascoet, J. M., F. Fagnani, et al. (2008). "[Methodological aspects of economic evaluation in pediatrics: illustration by RSV infection prophylaxis in the French setting]." Arch Pediatr **15**(12): 1739-1748.

Hinestrosa, F. and J. Díaz (2010). Estudio costo enfermedad de asma en una institución prestadora de servicios de salud del departamento de Caldas 2007-2009. Maestría en Farmacología, Universidad Nacional de Colombia.

Human, D. G., K. C. Harris, et al. (2010). "Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: A Canadian perspective." Cardiology in the Young **20**: 30.

Kang, H. Y., H. S. Kim, et al. (2009). "Cost-effectiveness analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in korean children with congenital heart disease." Value in Health **12**(7): A424.

Lanctôt, K. L., S. T. Masoud, et al. (2008). "The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis ." Curr Med Res Opin **24**(11): 3223-3237.

Lazaro Y De Mercado, P., J. Figueras, et al. (2007). "Cost-effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus in premature infants and children with chronic lung disease in Spain." Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles **4**(2): 59-70.

Lofland, J. H., J. P. O'Connor, et al. (2000). "Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis." Clin Ther **22**(11): 1357-1369.

Lázaro y de Mercado, P., J. Figueras Aloy, et al. (2006). "[The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain]." An Pediatr (Barc) **65**(4): 316-324.

Marchetti, A., H. Lau, et al. (1999). "Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: potential for savings." Clin Ther **21**(4): 752-766.

Neovius, K., K. Buesch, et al. (2010). "Burden of respiratory syncytial virus (RSV) and potential impact of prophylaxis in infants in Sweden: A cost-effectiveness analysis." Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics **99**: 96-97.

Neovius, K., K. Buesch, et al. (2011). "Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden." Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics **100**(10): 1306-1314.

Nuijten, M., M. Lebmeier, et al. (2009). "Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands." Journal of Medical Economics **12**(4): 291-300.

Nuijten, M., M. Lebmeier, et al. (2009). "Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany." Journal of Medical Economics **12**(4): 301-308.

Nuijten, M. J. and W. Wittenberg (2010). "Cost effectiveness of palivizumab in Spain: An analysis using observational data." European Journal of Health Economics **11**(1): 105-115.

Nuijten, M. J. C., W. Wittenberg, et al. (2007). "Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: A UK analysis." PharmacoEconomics **25**(1): 55-71.

Pichon-Riviere, A., F. Augustovski, et al. (2009) "Palivizumab to prevent respiratory syncytial virus infections of the lower tract."

Piñeros, J. G., O. Ovalle, et al. (2011). Criterios actualizados para la utilización óptima de palivizumab en la prevención de la infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) en infantes de alto riesgo. A. C. d. Neonatología.

Ravasio, R., C. Lucioni, et al. (2006). "Cost-effectiveness analysis of palivizumab versus no prophylaxis in the prevention of respiratory syncytial virus infections among premature infants, with different gestational ages." PharmacoEconomics - Italian Research Articles **8**(2): 105-117.

Raya Ortega, L., S. Marquez Calderon, et al. (2006) "Cost-effectiveness of palivizumab in the prevention of hospital admissions for syncytial respiratory virus in pre-term babies born at 32 to 35 weeks."

Resch, B., W. Gusenleitner, et al. (2008). "Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria." Clin Ther **30**(4): 749-760.

Rietveld, E., E. W. Steyerberg, et al. (2010). "Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis." Arch Dis Child **95**(7): 493-498.

Rodríguez, S. P., D. Fariña, et al. (2008). "Respiratory syncytial virus prophylaxis in a high-risk population in Argentina: a cost-effectiveness analysis." Pediatr Infect Dis J **27**(7): 660-661.

Roeckl-Wiedmann, I., J. G. Liese, et al. (2003). "Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany." Eur J Pediatr **162**(4): 237-244.

Sampalis, J. S. (2003). "Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants." J Pediatr **143**(5 Suppl): S150-156.

Smart, K. A., B. A. Paes, et al. (2010). "Changing costs and the impact on RSV prophylaxis." J Med Econ **13**(4): 705-708.

Tam, D. Y., A. Banerji, et al. (2009). "The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic." J Med Econ **12**(4): 361-370.

Vogel, A. M., D. R. Lennon, et al. (2002). "Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants." J Paediatr Child Health **38**(6): 550-554.

Wang, D., S. Bayliss, et al. (2011). "Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses." Health Technol Assess **15**(5): iii-iv, 1-124.

Wang, D., C. Cummins, et al. (2008). "Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess **12**(36): iii, ix-x, 1-86.

Wang, D., C. Cummins, et al. (2009). Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children - a systematic review and economic evaluation.

Winterstein, A. G., C. Hampp, et al. (2012). "Effectiveness of palivizumab prophylaxis in infants and children in Florida." Pharmacoepidemiol Drug Saf **21**(1): 53-60.

Yount, L. E. and W. T. Mahle (2004). "Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease." Pediatrics **114**(6): 1606-1611.

Apendices

Apéndice 1. Resumen de estudios evaluados/incluidos para identificación de efectividad

Autor	Tipo de estudio	Comentario
Estudio IMpact-RSV	Experimento clínico aleatorizado a doble ciego, el objetivo principal era determinar la seguridad y eficacia de la profilaxis con palivizumab en la reducción de la incidencia de VSR en niños con alto riesgo. El experimento se realizó en 139 centros en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá. Se incluyeron prematuros (<35 semanas) con y sin displasia broncopulmonar.	Metodológicamente es un estudio bien realizado, financiado por Abbott. La reducción en mortalidad no fue estadísticamente significativa.

Apéndice 2. Tabla de costos de asma traídos a valor presente

Edad	Costo anual sin descuento	3%	5%	10%
1	3862	$ 3.862	$ 3.862	$ 3.862
2	151697	$ 147.279	$ 144.473	$ 137.906
3	151697	$ 142.989	$ 137.594	$ 125.369
4	151697	$ 138.824	$ 131.042	$ 113.972
5	132815	$ 118.004	$ 109.267	$ 90.714
6	132815	$ 114.567	$ 104.064	$ 82.468
7	132815	$ 111.230	$ 99.109	$ 74.971
8	132815	$ 107.991	$ 94.389	$ 68.155
9	132815	$ 104.845	$ 89.894	$ 61.959
10	132815	$ 101.792	$ 85.614	$ 56.327
11	132815	$ 98.827	$ 81.537	$ 51.206
12	47419	$ 34.256	$ 27.725	$ 16.620
13	47419	$ 33.259	$ 26.405	$ 15.109
14	47419	$ 32.290	$ 25.147	$ 13.736

15	47419	$ 31.350	$ 23.950	$ 12.487
16	47419	$ 30.436	$ 22.809	$ 11.352
17	47419	$ 29.550	$ 21.723	$ 10.320
18	47419	$ 28.689	$ 20.689	$ 9.382
19	66515	$ 39.071	$ 27.638	$ 11.963
20	66515	$ 37.933	$ 26.322	$ 10.876
21	66515	$ 36.828	$ 25.069	$ 9.887
22	66515	$ 35.755	$ 23.875	$ 8.988
23	66515	$ 34.714	$ 22.738	$ 8.171
24	66515	$ 33.703	$ 21.655	$ 7.428
25	66515	$ 32.721	$ 20.624	$ 6.753
26	66515	$ 31.768	$ 19.642	$ 6.139
27	66515	$ 30.843	$ 18.707	$ 5.581
28	66515	$ 29.944	$ 17.816	$ 5.074
29	66515	$ 29.072	$ 16.968	$ 4.612
30	66515	$ 28.225	$ 16.160	$ 4.193
31	66515	$ 27.403	$ 15.390	$ 3.812
32	66515	$ 26.605	$ 14.657	$ 3.465
33	66515	$ 25.830	$ 13.959	$ 3.150
34	66515	$ 25.078	$ 13.295	$ 2.864
35	66515	$ 24.347	$ 12.661	$ 2.604
36	66515	$ 23.638	$ 12.059	$ 2.367
37	66515	$ 22.950	$ 11.484	$ 2.152
38	66515	$ 22.281	$ 10.937	$ 1.956
39	66515	$ 21.632	$ 10.417	$ 1.778
40	66515	$ 21.002	$ 9.921	$ 1.617
41	66515	$ 20.391	$ 9.448	$ 1.470
42	66515	$ 19.797	$ 8.998	$ 1.336
43	66515	$ 19.220	$ 8.570	$ 1.215
44	66515	$ 18.660	$ 8.162	$ 1.104
45	66515	$ 18.117	$ 7.773	$ 1.004
46	28322	$ 7.489	$ 3.152	$ 389
47	28322	$ 7.271	$ 3.002	$ 353

48	28322	$ 7.060	$ 2.859	$ 321
49	28322	$ 6.854	$ 2.723	$ 292
50	28322	$ 6.654	$ 2.593	$ 265
51	28322	$ 6.460	$ 2.470	$ 241
52	28322	$ 6.272	$ 2.352	$ 219
53	28322	$ 6.090	$ 2.240	$ 199
54	28322	$ 5.912	$ 2.133	$ 181
55	28322	$ 5.740	$ 2.032	$ 165
56	28322	$ 5.573	$ 1.935	$ 150
57	28322	$ 5.411	$ 1.843	$ 136
58	28322	$ 5.253	$ 1.755	$ 124
59	28322	$ 5.100	$ 1.672	$ 113
60	28322	$ 4.951	$ 1.592	$ 102
61	28322	$ 4.807	$ 1.516	$ 93
62	28322	$ 4.667	$ 1.444	$ 85
63	28322	$ 4.531	$ 1.375	$ 77
64	28322	$ 4.399	$ 1.310	$ 70
65	28322	$ 4.271	$ 1.247	$ 64
66	28322	$ 4.147	$ 1.188	$ 58
67	28322	$ 4.026	$ 1.131	$ 53
68	28322	$ 3.909	$ 1.078	$ 48
69	28322	$ 3.795	$ 1.026	$ 43
70	28322	$ 3.684	$ 977	$ 39
71	28322	$ 3.577	$ 931	$ 36
72	28322	$ 3.473	$ 887	$ 33
73	28322	$ 3.372	$ 844	$ 30
	Total	$ 2.292.318	$ 1.723.546	$ 1.081.450

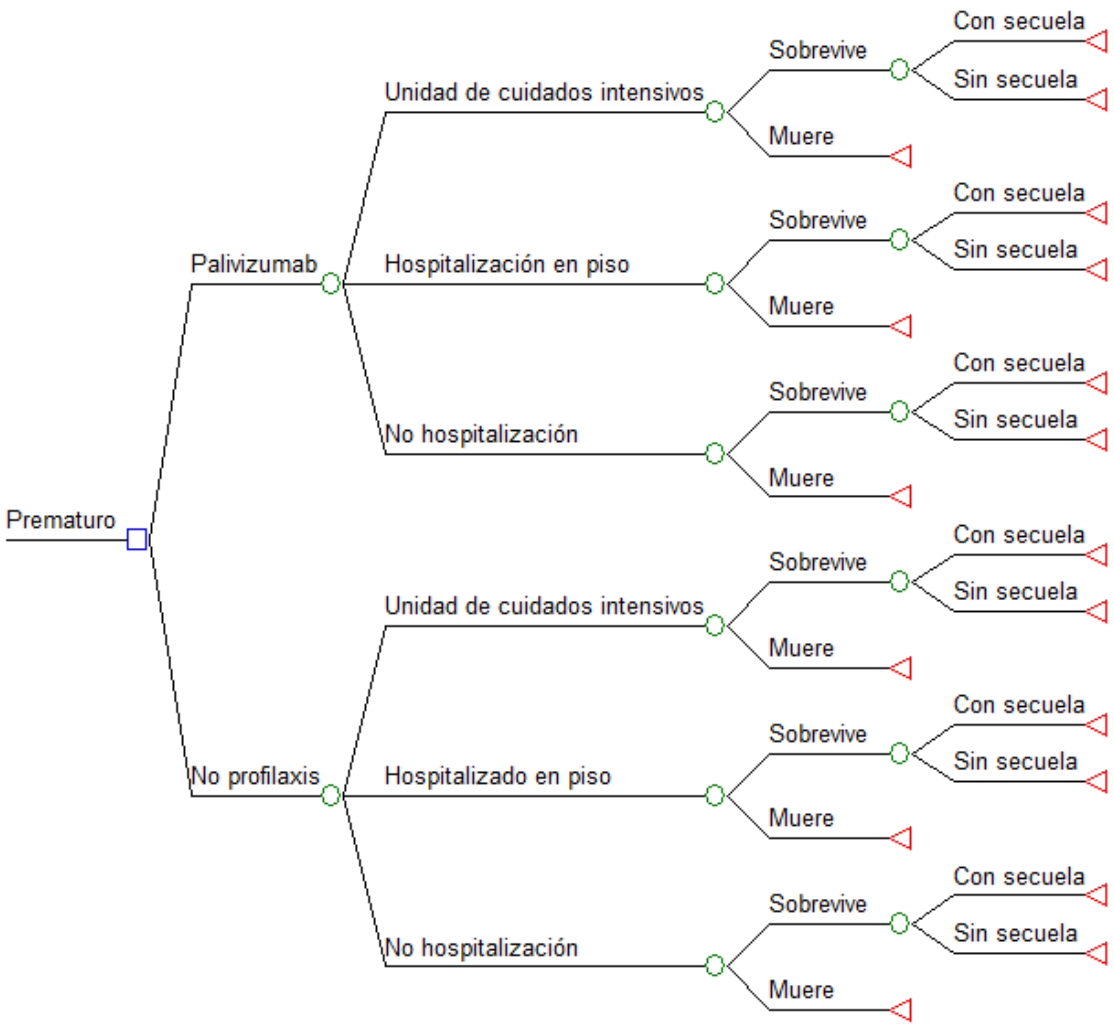
Apéndice 3. Tabla de utilidades de asma traídos a valor presente

Edad	QALY 0%	QALY 3%	QALY 5%	QALY 10%
1	0,93	0,93	0,93	0,93
2	0,93	0,902912621	0,885714286	0,845454545
3	0,93	0,876614195	0,843537415	0,768595041
4	0,93	0,851081743	0,803368967	0,698722765
5	0,93	0,826292955	0,765113302	0,635202513
6	0,93	0,802226169	0,728679335	0,577456830
7	0,93	0,778860359	0,693980319	0,524960755
8	0,93	0,756175106	0,660933637	0,477237050
9	0,93	0,734150588	0,629460607	0,433851864
10	0,93	0,712767561	0,599486292	0,394410785
11	0,93	0,692007341	0,570939326	0,358555259
12	0,93	0,671851787	0,543751739	0,325959327
13	0,93	0,652283289	0,517858799	0,296326660
14	0,93	0,633284746	0,493198856	0,269387873
15	0,93	0,614839559	0,469713196	0,244898067
16	0,93	0,596931611	0,447345901	0,222634606
17	0,93	0,579545253	0,426043715	0,202395096
18	0,93	0,562665295	0,405755919	0,183995542
19	0,93	0,546276985	0,386434209	0,167268675
20	0,93	0,530366005	0,368032580	0,152062431
21	0,93	0,514918451	0,350507219	0,138238574
22	0,93	0,499920827	0,333816399	0,125671431
23	0,93	0,485360026	0,317920380	0,114246755
24	0,93	0,471223326	0,302781314	0,103860687
25	0,93	0,457498375	0,288363157	0,094418806
26	0,93	0,444173179	0,274631578	0,085835278
27	0,93	0,431236097	0,261553884	0,078032071
28	0,93	0,418675822	0,249098937	0,070938247
29	0,93	0,406481380	0,237237083	0,064489315

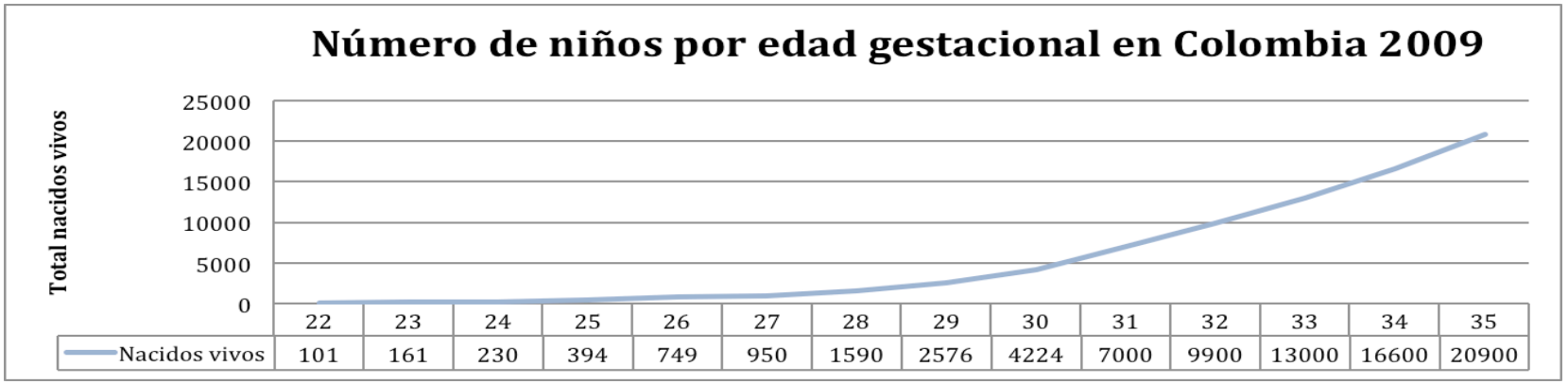
30	0,93	0,394642117	0,225940079	0,058626605
31	0,93	0,383147686	0,215181027	0,053296955
32	0,93	0,371988045	0,204934312	0,048451777
33	0,93	0,361153442	0,195175535	0,044047070
34	0,93	0,350634409	0,185881462	0,040042791
35	0,93	0,340421757	0,177029964	0,036402537
36	0,93	0,330506560	0,168599965	0,033093216
37	0,93	0,320880155	0,160571396	0,030084741
38	0,93	0,311534131	0,152925139	0,027349765
39	0,93	0,302460322	0,145642989	0,024863423
40	0,93	0,293650798	0,138707609	0,022603111
41	0,93	0,285097862	0,132102485	0,020548283
42	0,93	0,276794041	0,12581189	0,018680257
43	0,93	0,268732078	0,119820848	0,016982052
44	0,93	0,26090493	0,114115093	0,015438229
45	0,93	0,253305758	0,108681041	0,014034754
46	0,93	0,24592792	0,103505753	0,012758867
47	0,93	0,238764971	0,098576908	0,01159897
48	0,93	0,231810651	0,093882769	0,010544518
49	0,93	0,225058885	0,089412161	0,009585926
50	0,93	0,218503772	0,085154439	0,008714478
51	0,93	0,212139584	0,081099466	0,007922253
52	0,93	0,205960761	0,077237587	0,007202048
53	0,93	0,199961904	0,073559606	0,006547316
54	0,93	0,194137771	0,070056768	0,005952106
55	0,93	0,188483273	0,066720731	0,005411005
56	0,93	0,182993469	0,063543554	0,004919096
57	0,93	0,177663562	0,06051767	0,004471905
58	0,93	0,172488895	0,057635876	0,004065368
59	0,93	0,167464947	0,054891311	0,003695789
60	0,93	0,162587327	0,052277439	0,003359808
61	0,93	0,157851774	0,049788037	0,003054371
62	0,93	0,153254149	0,047417178	0,002776701

63	0,93	0,148790436	0,045159217	0,002524274
64	0,93	0,144456734	0,043008778	0,002294794
65	0,93	0,140249256	0,040960741	0,002086177
66	0,93	0,136164327	0,03901023	0,001896524
67	0,93	0,132198375	0,0371526	0,001724113
68	0,93	0,128347937	0,035383428	0,001567375
69	0,93	0,124609648	0,033698503	0,001424887
70	0,93	0,120980241	0,032093813	0,001295352
71	0,93	0,117456544	0,030565536	0,001177592
72	0,93	0,11403548	0,029110034	0,001070539
73	0,93	0,110714058	0,027723842	0,000973217
			18,9755	
Total	**67,89**	**28,2395314**	**2316**	**10,22026783**

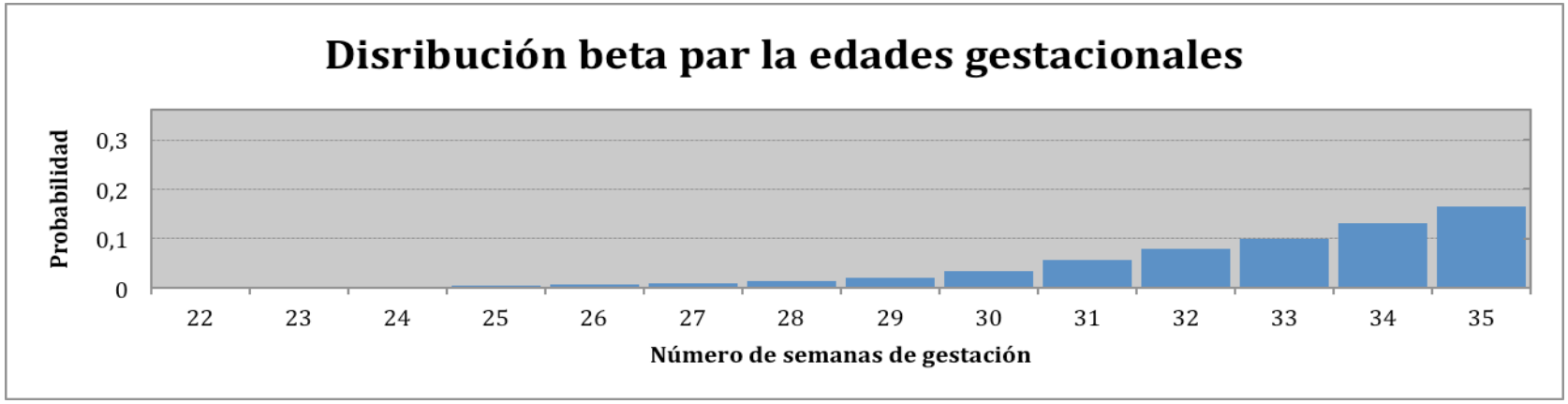
Apéndice 4. Árbol de decisiones del modelo general



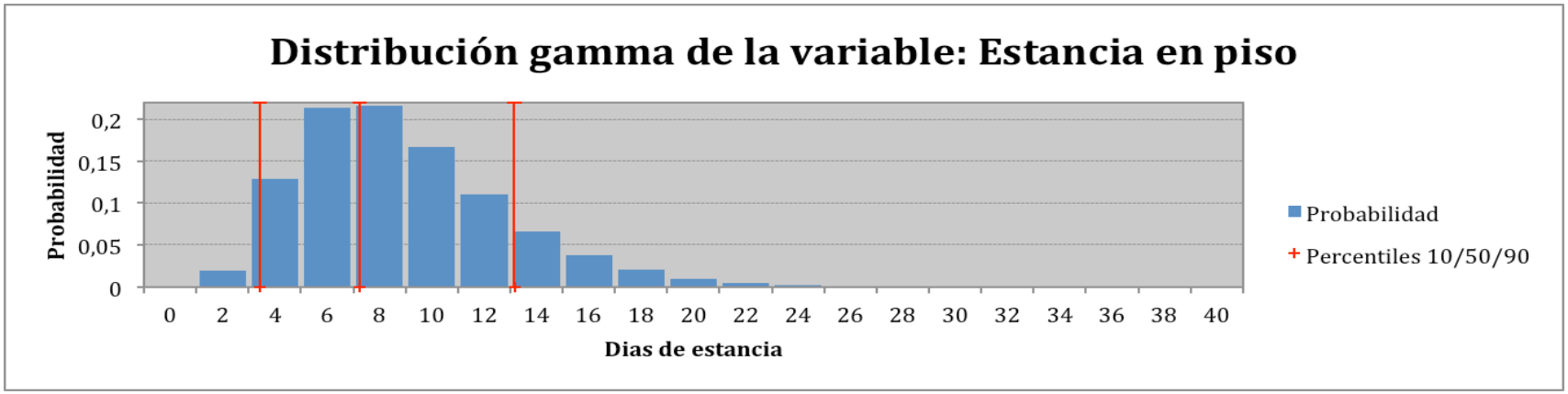
Apéndice 5. Número de niños nacidos vivos según el tiempo de edad gestacional datos del DANE para el año 2009.



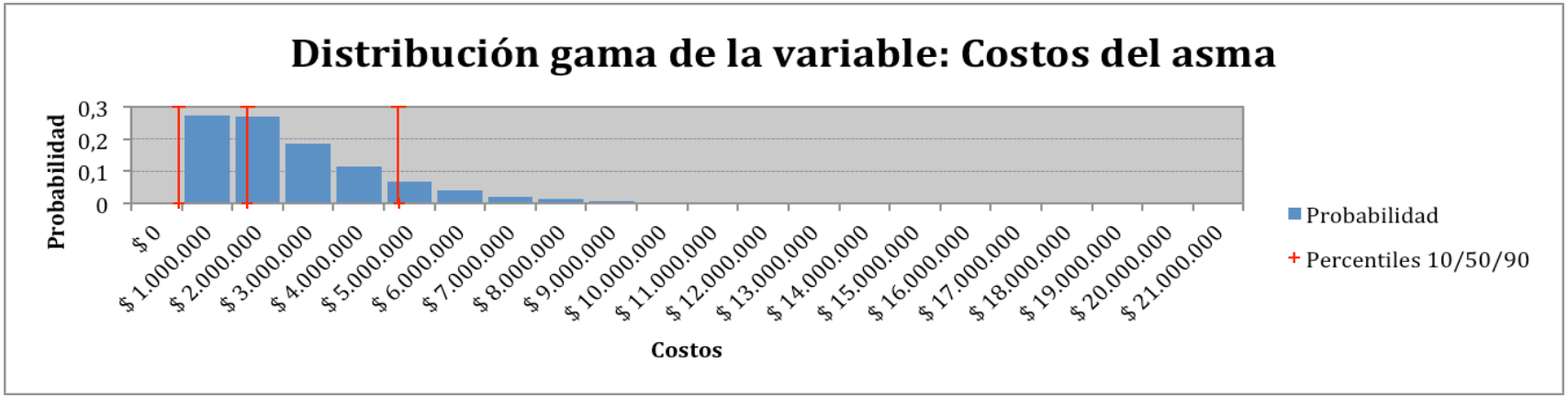
Apéndice 6. Distribución beta de niños nacidos vivos según el tiempo de edad gestacional datos del DANE para el año 2009.



Apéndice 7. Distribución gamma de la variable estancia en piso, para un valor esperado de 7,88 días.



Apéndice 8. Distribución gamma de la variable costos del asma, para toda la vida del paciente asmático.



Apéndice 9. Datos de efectividades utilizadas en el modelo.

Efectividades				
Parámetro	**Palivizumab**	**No palivizumab**	**Distribución**	**Referencia**
Tasa hospitalización	4,80%	10,60%	Lineal	Estudio IMpact-RSV
Tasa hospitalización con BPD	7,90%	12,80%	Lineal	Estudio IMpact-RSV
Tasa hospitalización sin BPD	1,80%	8,10%	Lineal	Estudio IMpact-RSV
Tasa de mortalidad atribuida VSR	8,10%	8,10%	Lineal	Estudio Sampalis y cols
Tasas de mortalidad estudio IMpact	4,00%	10,00%	Lineal	Estudio IMpact-RSV
Tasa de mortalidad ajustada por tasa de hospitalización	0,39%	0,86%	Lineal	Ajustado del estudio de Sampalis y cols, cálculo de los autores
Tasa de mortalidad ajustada por tasa de hospitalización con BPD	0,64%	1,04%	Lineal	Ajustado del estudio de Sampalis y cols, cálculo de los autores
Tasa de mortalidad ajustada por tasa de hospitalización sin BPD	0,15%	0,66%	Lineal	Ajustado del estudio de Sampalis y cols, cálculo de los autores
Tasa de mortalidad no atribuida a VSR	1,58%	1,58%	Lineal	Estudio Sampalis y cols
Dosis palivizumab por estación	4,96	NA	Fija	Información de recobros del Fosyga dato 2006-2011
Días de estancia en UCI	1,48	1,48	Gamma	Figueras- Aloy y cols. IMpact study el valor fue 1,37 días
Días de estancia en piso	7,88	7,88	Gamma	Figueras- Aloy y cols. IMpact study el valor fue 6,47
Días de estancia en UCI con BDP	2,9	2,9	Gamma	Estudio de Greenough y cols 2001
Días de estancia en piso con BDP	39,8	39,8	Gamma	Estudio de Greenough y cols 2002
Esperanza de vida	73,21	73,21	NA	Datos del Banco Mundial
Recién nacidos vivos año 2009	699775	699775	NA	Datos demográficos del DANE para el año 2009
<22 semanas	101	101	NA	Datos demográficos del DANE para el año 2009
22-27 semanas	2484	2484	NA	Datos demográficos del DANE para el año 2009
28-37 semanas	124190	124190	NA	Datos demográficos del DANE para el año 2009
Recién nacidos vivos menores de 35 semanas en el 2009	78375	NA	NA	Cálculo de los autores a partir de los datos del DANE para el año 2009
Prevalencia asma en la población general	10,40%	10,40%	Lineal	Estudio de Dennis y cols 2004

Apéndice 10. Datos de costos utilizadas en el modelo

Costos				
Parámetros	**Palivizumab**	**No palivizumab**	**Distribución**	**Referencia**
Palivizumab vial 50 mg	$ 1.291.541	$ 0	Lineal	Resolución 3470 de 2011
Palivizumab vial 100 mg	$ 2.583.081	$ 0	Lineal	Resolución 3470 de 2011
Unidad de cuidados intensivos neonatal	$ 705.848	$ 705.848	Lineal	ISS 2001 +30%
Unidad de cuidados basicos neonatales - complejidad baja - con o sin internación en incubadora	$ 67.704	$ 67.704	Lineal	ISS 2001 +30%
Interconsulta por medicina especializada	$ 21.710	$ 21.710	Lineal	ISS 2001 +30%
Valoración por médico especialista del recién nacido en sala de parto	$ 30.706	$ 30.706	Lineal	ISS 2001 +30%
Enfermera (Jefe) – Horas	$ 25.000	$ 25.000	Lineal	Hospital Universitario San Ignacio

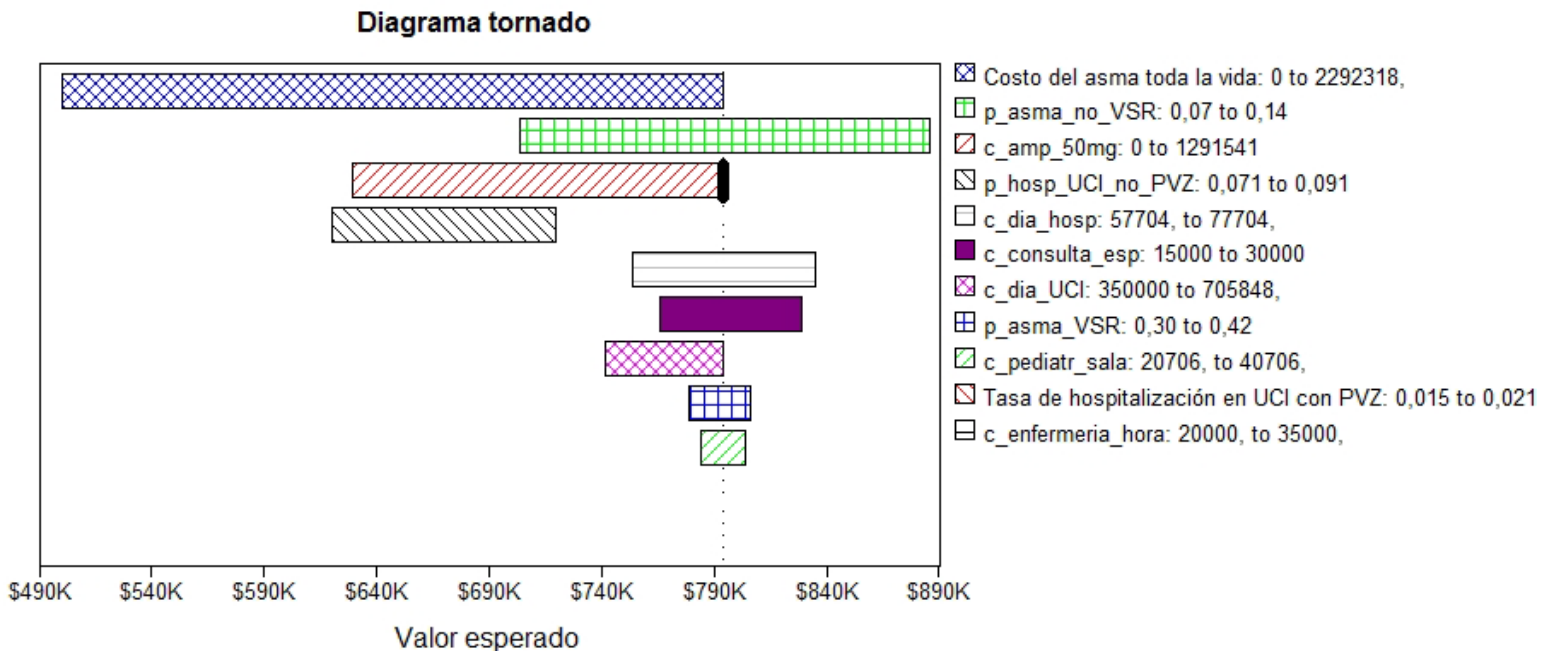
Apéndice 11. Datos de costos de secuelas utilizadas en el modelo.

Costos anuales de secuela				
Parámetros	**Asma**	**No asma**	**Distribución**	**Referencia**
menores de 1 año	$ 3.862	$ 0	Gama	Francisco Hinestrosa et al.
1-4 años	$ 151.697	$ 0	Gama	Francisco Hinestrosa et al.
5-11 años	$ 132.815	$ 0	Gama	Francisco Hinestrosa et al.
12-18 años	$ 47.419	$ 0	Gama	Francisco Hinestrosa et al.
19-45 años	$ 66.515	$ 0	Gama	Francisco Hinestrosa et al.
46-76 años	$ 28.322	$ 0	Gama	Francisco Hinestrosa et al.

Apéndice 12. Datos de utilidades utilizadas en el modelo.

Utilidades				
Parámetros	**VSR**	**No VSR**	**Distribución**	**Referencia**
HUI 2	0,88	0,95	Lineal	Greenough y cols
HUI 3	0,93	0,97	Lineal	Greenough y cols
Muerte	0	0	NA	NA

Apéndice 12a. Gráfico de tornado



Apéndice 12b.

Variable	Valor mínimo	Valor máximo	Distribución	Comentario
Costo mg palivizumab	$ -	$ 25.831	NA	El costo del palivizumab fue regulado por resolución, se utilizó el valor 0 para encontrar el valor umbral.
Costo asma	$ -	$22.923.180	Gamma	ver Apéndice 8
Costo consulta especialista	$ 16.700	$ 31.730	Lineal	Supuesto de los autores a partir de manuales tarifarios.
Costo especialista hospitalización	$ 52.080	$ 83.328	Lineal	Supuesto de los autores a partir de manuales tarifarios.
Costo día UCI	$ 350.000	$ 705.848	Lineal	Supuesto de los autores a partir de manuales tarifarios.
Costo hora enfermería	$ 20.000	$ 35.000	Lineal	Supuesto de los autores a partir de manuales tarifarios.
Costo día piso	$ 57.704	$ 77.504	Lineal	Supuesto de los autores a partir de manuales tarifarios.
Tasa hospitalización no PLZ	0,086	0,126	Lineal	Supuesto de los autores
Tasa hospitalización PLZ	0,038	0,058	Lineal	Supuesto de los autores
Tasa de mortalidad atribuida VSR	0,061	0,101	Lineal	Supuesto de los autores
Días de estancia en UCI	1	6	Gamma	Greenough 2001
Días de estancia en piso	2	62	Gamma	Greenough 2002
Días de estancia en UCI con BDP	1	38	Gamma	Greenough 2001
Días de estancia en piso con BDP	4	282	Gamma	Greenough 2002

Apéndice 13. Evaluación crítica de los estudios económicos..

HERRAMIENTA 19

(HERRAMIENTA 8 MANUAL ADAPTACIÓN JAVERIANA)

PLANTILLA 6 DE LECTURA CRÍTICA SIGN EVALUACIONES ECONÓMICAS

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Xavier Carbonell-Estrany, Health economics and RSV, Paediatric Respiratory Reviews 10 Suppl 1 (2009) 12-13		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente x No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	Profilaxis con palivizumab obtuvo una razón de costo-efectividad incremental de 13,849€/QALY , desde la perspectiva del sistema nacional de salud y 4,605€/QALY desde la perspectiva de la sociedad
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Nacidos prematuros entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿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.*	Fue necesario un encuentro entre expertos para la realización del artículo, este fue financiado por Abbott laboratories
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es clave para resolver la pregunta económica planteada dado que trata los mismos comparadores y la misma población objetivo

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Gaetano Chirico, Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants, Italian Journal of Pediatrics 2009, 35:4		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 2
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión se hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	Profilaxis con palivizumab obtuvo una razon de costo-efectividad incremental de € 15,568.65 por año de vida ganado y de € 8,676.74 por QALY ganado.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre? *Ej. Intervalos de confianza o valores de p.*	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio? *Ej. Edad, sexo, características de la enfermedad en la población, prevalencia de la enfermedad.*	Nacidos prematuros a las 33 semanas o menos y entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Tuvo una contribución de Abbott laboratorios
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es clave para resolver la pregunta económica planteada dado que trata los mismos comparadores

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Nahed O., Cost-effectiveness Analysis of Palivizumab in Premature Infants Without Chronic Lung Disease, Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:1070-1076		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	Todas las razones de costo-efectividad incremental fueron mayores a los estándares ($200. 000 por QALY)
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños sin enfermedad pulmonar crónica nacidos entre la semana 26 y 32 de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es clave para resolver la pregunta económica planteada dado que trata los mismos comparadores

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Hampp C, Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab from the perspective of a southern us medicaid agency, 2009, Páginas A301-302, Value in Health 12(7)		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo-efectividad incremental para profilaxis con palivizumab estuvo entre $246,719 [CI: 109,376–877,173] para prematuros mayores de 6 meses y $1,796,002 [CI: 656,705–9,910,719] para niños sin indicaciones.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Pacientes con enfermedad de pulmón crónica, enfermedad cardiaca crónica y prematuros nacidos a las 32 semanas de gestación
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Practica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es clave para resolver la pregunta económica planteada dado que trata los mismos comparadores y la misma población objetivo

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Christian Hampp, Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications, Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(6):498-505.		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 5
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	Un total de 159.790 niños entre 0 y dos años de edad
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo-efectividad Incremental estuvo entre $302 103 (95% CI, $141 850-$914 798) para prematuros mayores de 6 meses y $2 138 870 (95% CI, $812 678-$9 758 254) para niños sin indicación
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Pacientes con enfermedad de pulmón crónica, enfermedad cardiaca crónica y prematuros nacidos a las 32 semanas de gestación
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Practica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	Pacientes en florida entre el 2004 y 2005 en la temporada de virus sincitial respiratorio
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es clave para resolver la pregunta económica planteada dado que trata los mismos comparadores y la misma población objetivo

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Kevin C. Harris, Economic Evaluation of Palivizumab in Children With Congenital Heart Disease: A Canadian Perspective, Canadian Journal of Cardiology 27 (2011) 523.e11–523.e15		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	704
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental para profilaxis con palivizumab por paciente en una temporada de virus sincitial respiratorio fue $8292
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños menores de 2 años con enfermedad cardiaca crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Practica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	British Columbia Children's Hospital
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Dr. Human recibió honorarios de menos de $ 1000 Por parte de Abbott Laboratories.
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Si dados los comparadores utilizados en el estudio y la población objetivo

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Kevin C. Harris, Economic Evaluation of Palivizumab in Children With Congenital Heart Disease: A Canadian Perspective, Canadian Journal of Cardiology 27 (2011) 523.e11–523.e15		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	704
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental para profilaxis con palivizumab por paciente en una temporada de virus sincitial respiratorio fue $8292
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños menores de 2 años con enfermedad cardiaca crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Practica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	British Columbia Children's Hospital
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Dr. Human recibió honorarios de menos de $ 1000 Por parte de Abbott Laboratories.
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Si dados los comparadores utilizados en el estudio y la población objetivo

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Derek G Human, (2010) Cardiology in the Young: Volume 20 Supplement 1 pag 30		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No menciona
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	El costo por año de vida Ganado fue $111,118 y el costo por año de vida ajustado por calidad fue $126,621.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños prematuros menores de 2 años con cardiopatía
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Practica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	Es útil dado que los comparadores y los desenlaces son comunes a la pregunta objetivo de la guía

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Steven Joffe, Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants, Pediatrics, Vol 104 No. 3 Septiembre de 2009		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab, no suministración de palivizumab y RSVIG
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	1.721 prematuros
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	Para los niños nacidos a las 32 (o menos) semanas de edad gestacional el costo por año de vida ganado fue $33.000
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional vs niños entre las 33 y 36 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	6 UCIs en el norte de California
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es útil, dado los comparadores y algunos desenlaces

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF PALIVIZUMAB IN THE PREVENTION OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN KOREAN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE, Kang 2009 Value in Health pA424 vol 12(7)		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No muestra
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo-efectividad incremental fue 12.0 millones de won Coreanos por año de vida Ganado desde la perspectiva del tercero pagador y 6,9 millones de won desde la perspectiva de la sociedad.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños prematuros
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No muestra
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	Es útil, dados los comparadores y los desenlaces

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas)Krista L, The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestacional age of 32-35 weeks_ a Canadian-based analysis, current medical research and opinions vol. 24 No. 11, 2008, 3223-3237		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	SI
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue 20.924 por QALY
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Prematuros nacidos entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional sin enfermedad pulmonar crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Abbott laboratorios
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Resultó útil, dados los comparadores y desenlaces

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Jennifer H., Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Infants: A Cost-Effectiveness Analysis, Clinical therapeutics' vol. 22, no. i i, 2000		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	El costo por episodio evitado de virus sincitial respiratorio estuvo entre $0 y $39.591
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Los subgrupos fueron evaluados entre los nacidos a las 32 semanas y los mayores de 32 semanas de edad gestacional y estratificados según la severidad de la enfermedad pulmonar crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Este trabajo fue apoyado por una beca de MedImmune, Inc., en Gaithersburg, Maryland.
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es útil, dados los comparadores y desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Jennifer H., Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Infants: A Cost-Effectiveness Analysis, Clinical therapeutics' vol. 22, no. i i, 2000		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	El costo por episodio evitado de virus sincitial respiratorio estuvo entre $0 y $39.591
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Los subgrupos fueron evaluados entre los nacidos a las 32 semanas y los mayores de 32 semanas de edad gestacional y estratificados según la severidad de la enfermedad pulmonar crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Este trabajo fue apoyado por una beca de MedImmune, Inc., en Gaithersburg, Maryland.
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es útil, dados los comparadores y desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Albert Marchetti, Impact of Palivizumab on Expected Costs of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants: Potential for Savings, Clinical therapeutics vol. 21, no. 4, 1999		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	1.502
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue 3459
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Nacidos a las 35 (o menos) semanas de edad gestacional con o sin enfermedad broncopulmonar
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	Estos datos se obtuvieron a partir del PREVENT y el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID)
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Esta investigación fue financiada a través de una beca de MedImmune, Inc., Gaithersburg, Maryland, y se llevó a cabo independientemente de esa empresa.
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es útil dados los comparadores y desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) K Neovius,Burden of respiratory syncytial virus (rsv) and potential impact of prophylaxis in infants in sweden: a cost-effectiveness analysis, Acta Paediatrica International Journal Of Paediatrics (2010) Volume: 99, Pages: 96-97		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	+
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue $200.000
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Nacidos prematuros a las 29 (o antes) semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Abbott laboratorios
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es útil, dados los comparadores y desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Kristian Neovius, Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden, 2011, Acta Pediátrica ISSN 0803–5253		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue de 195.000 por QALY
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Nacidos prematuros a las 29 (o antes) semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No menciona
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Resulta útil, dados los comparadores y los desenlaces del estudio

HERRAMIENTA 19

(HERRAMIENTA 8 MANUAL ADAPTACIÓN JAVERIANA)

PLANTILLA 6 DE LECTURA CRÍTICA SIGN EVALAUCIONES ECONÓMICAS

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Kristian Neovius, Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden, 2011, Acta Pediátrica ISSN 0803–5253		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue de 195.000 por QALY
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalos de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Nacidos prematuros a las 29 (o antes) semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No menciona
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Resulta útil, dados los comparadores y los desenlaces del estudio

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Mark Nuijten, Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany, Journal of Medical Economics, 2009; 12(4): 301–308		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental desde la perspectiva de la sociedad fue €2,615 por QALY sin tasa de descuento; con tasa de descuento fue €9,529 por QALY. Desde la perspectiva del sistema de salud Alemán fue sin tasa de descuento €4,576 por QALY y con descuento €16,673 por QALY
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños que requirieron hospitalización por enfermedad cardiaca crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Por Abbott laboratorios
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Si, dados los comparadores y desenlaces

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Mark Nuijten, Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany, Journal of Medical Economics, 2009; 12(4): 301–308		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental desde la perspectiva de la sociedad fue €2,615 por QALY sin tasa de descuento; con tasa de descuento fue €9,529 por QALY. Desde la perspectiva del sistema de salud Alemán fue sin tasa de descuento €4,576 por QALY y con descuento €16,673 por QALY
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	No muestra
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños que requirieron hospitalización por enfermedad cardiaca crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	Por Abbott laboratorios
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Si, dados los comparadores y desenlaces

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Mark J. Nuijten, Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data, Eur J Health Econ (2010) 11:105–115		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue €6,142 por QALY sin tasa de descuento, con descuento fue €12,814 por QALY.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio? *Ej. Edad, sexo, características de la enfermedad en la población, prevalencia de la enfermedad.*	Nacidos prematuros antes de las 32 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿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 es útil, dados los comparadores, la población y los desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Mark J. Nuijten, Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data, Eur J Health Econ (2010) 11:105–115		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue €6,142 por QALY sin tasa de descuento, con descuento fue €12,814 por QALY.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio? *Ej. Edad, sexo, características de la enfermedad en la población, prevalencia de la enfermedad.*	Nacidos prematuros antes de las 32 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿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 es útil, dados los comparadores, la población y los desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Mark J. Nuijten, Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data, Eur J Health Econ (2010) 11:105–115		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue €6,142 por QALY sin tasa de descuento, con descuento fue €12,814 por QALY.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio? *Ej. Edad, sexo, características de la enfermedad en la población, prevalencia de la enfermedad.*	Nacidos prematuros antes de las 32 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿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 es útil, dados los comparadores, la población y los desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Mark J. Nuijten, Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data, Eur J Health Econ (2010) 11:105–115		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue €6,142 por QALY sin tasa de descuento, con descuento fue €12,814 por QALY.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio? *Ej. Edad, sexo, características de la enfermedad en la población, prevalencia de la enfermedad.*	Nacidos prematuros antes de las 32 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿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 es útil, dados los comparadores, la población y los desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Mark J. Nuijten, Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data, Eur J Health Econ (2010) 11:105–115		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue €6,142 por QALY sin tasa de descuento, con descuento fue €12,814 por QALY.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio? *Ej. Edad, sexo, características de la enfermedad en la población, prevalencia de la enfermedad.*	Nacidos prematuros antes de las 32 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿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 es útil, dados los comparadores, la población y los desenlaces utilizados en el análisis

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Identificación del estudio (Incluir autor, título, año de publicación, título de la revista y páginas) Mark J. Nuijten, Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data, Eur J Health Econ (2010) 11:105–115		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-utilidad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	La razón de costo efectividad incremental fue €6,142 por QALY sin tasa de descuento, con descuento fue €12,814 por QALY.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio? *Ej. Edad, sexo, características de la enfermedad en la población, prevalencia de la enfermedad.*	Nacidos prematuros antes de las 32 semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿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 es útil, dados los comparadores, la población y los desenlaces utilizados en el análisis

HERRAMIENTA 19

(HERRAMIENTA 8 MANUAL ADAPTACIÓN JAVERIANA)

PLANTILLA 6 DE LECTURA CRÍTICA SIGN EVALAUCIONES ECONÓMICAS

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Am Vogel, Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand, J. Paediatr. Child Health(2002)38, 352–357		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	437 niños prematuros
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	El costo medio por hospitalización evitada fue $NZ60.000 ($28 600–$166 700). Profilaxis para todos los niños nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional el costo medio por hospitalización fue $ NZ 37.000
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Intervalo de confianza
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Nacidos prematuros a las 32 (o antes) semanas de edad gestacional
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	Las cinco principales unidades de neonatología de neonatología
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	The Health Research Council of New Zealand y Abbott laboratories
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es útil, dados los desenlaces y comparadores utilizados

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Laura E. Yount, Economic Analysis of Palivizumab in Infants With Congenital Heart Disease, Pediatrics 2004;114;1606		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	El costo por año de vida ganado fue $ 100.338 y el costo por año de vida ganado ajustado por calidad fue $ 114.337.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños con enfermedad cardiaca crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es útil, dados los desenlaces y comparadores utilizados

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EVALUACIONES ECONÓMICAS		
Laura E. Yount, Economic Analysis of Palivizumab in Infants With Congenital Heart Disease, Pediatrics 2004;114;1606		
Recién nacido prematuro		Pregunta No. 1
Evaluado por: Edgar Guerrero		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio económico bien conducido…		En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta definida y contestable.	Cubierto excelentemente x Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La importancia económica de la pregunta es clara.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	La elección del diseño del estudio está justificada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Todos los costos que son relevantes desde el punto de vista del estudio están incluidos y son medidos y valorados apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Las medidas de desenlace utilizadas para responder la pregunta son relevantes para ese propósito y son medidas y valoradas apropiadamente.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Si son necesarios descuentos en los costos futuros y desenlaces, se hace de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Los supuestos son explícitos y se realiza análisis de sensibilidad.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La regla de decisión de hace explícita y las comparaciones se realizan con base en los costos y desenlaces incrementales.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Los resultados presentan información relevante para la formulación de políticas.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente x Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Este estudio es una evaluación económica o un análisis de costos?	Evaluación económica
2.2	¿Qué tan bien fue conducido el estudio? Codifique + +, + ó -	++
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Qué intervenciones son evaluadas en este estudio?	Profilaxis con palivizumab y no palivizumab
3.2	¿Qué tipo de estudio es? (análisis de costo-beneficio, costo-utilidad, etc.)	Costo-efectividad
3.3	¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?	No aplica
3.4	¿Cuál es la escala del costo/beneficio incremental?	El costo por año de vida ganado fue $ 100.338 y el costo por año de vida ganado ajustado por calidad fue $ 114.337.
3.5	¿Se presenta alguna medida estadística de incertidumbre?	Valores de p
3.6	¿Cuáles son las características de la población de estudio?	Niños con enfermedad cardiaca crónica
3.7	¿Cuáles son las características del escenario del estudio?	Práctica general
3.8	¿Cuántos grupos/centros son incluidos en el estudio?	No aplica
3.9	¿Cómo fue financiado el estudio?	No muestra
3.10	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta?	Es útil, dados los desenlaces y comparadores utilizados

Anexos

CAPÍTULO 1: Formulación de problemas - Protocolos de revisión

Preguntas clínicas 1 – 4

Preguntas:

1. ¿En pacientes con amenaza de parto pretérmino, el uso de corticoesteroides para la maduración pulmonar, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina?

2. ¿En pacientes estantes con amenaza de parto pretérmino, 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?

3. ¿En pacientes gestantes con amenaza de parto pretérmino, 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?

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

Tópico	Maduración pulmonar preparto
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en decisiones de cuidados de la mujer gestante con amenaza de parto prematuro: 1. El obstetra que decide la interrupción del embarazo. 2. El médico general que brinda control prenatal y/o atención de los embarazos de urgencias a una mujer embarazada con amenaza de parto prematuro. 3. El profesional (perinatológo, obstetra, pediatra o neonatólogo) que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y que participa en el proceso de decisiones sobre cuidados de la madre con amenaza de parto prematuro.
Escenario	Atención de la mujer gestante con amenaza de parto prematuro en Consulta prenatal, consulta de urgencias y hospitalización, en Niveles 1, 2 y 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Mujeres embarazadas con complicaciones que necesitan una interrupción del embarazo prematuramente y con amenaza de parto prematuro entre las semanas 24 y 37 de gestación.
Alternativas identificadas	- Administrar o no administrar corticoides - Administrar betametasona o dexametasona - Administrar un ciclo o varios ciclos - Administrar esteroide en RNP con edad gestacional, <26 o > de 34 semanas
Desenlaces	- Disminución del riesgo y severidad del SDR - Disminución de mortalidad neonatal

	- Menor incidencia de HIV - Reducción del riesgo de desarrollar DBP
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: A partir del proceso de búsqueda sistemática, evaluación y análisis de contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivos de nuestra guía (ver anexo búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de una adaptación de las recomendaciones de la guía "Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality" del colegio de ginecología y obstetricia del Reino Unido del 2010.	
Búsqueda de actualización	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) que identificó las publicaciones relevantes hasta octubre de 2010. Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro (menor de 37 semanas) Intervención: uso de corticoesteroides para maduración pulmonar, uso de betametasona o dexametasona, número de ciclos necesarios. Desenlaces: Disminución del riesgo y severidad de síndrome de membrana hialina, disminución de mortalidad, menor incidencia de hemorragia intraventricular, menor incidencia de enterocolitis necrosante y reducción del riesgo de displasia broncopulmonar en el recién nacido prematuro. Tipo de estudio: revisiones sistemáticas y estudios clínicos aleatorizados que incluyan la estrategia de manejo asociada a la condición de la población. No se incluyen estudios observacionales, ni de prubeas dianósticas. No se incluyen tampoco estudios en idiomas diferentes de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron tres revisiones sistemáticas, las cuales se tuvieron en cuenta para contestar las diferentes preguntas. Se identificaron también ocho estudios, de los cuales ninguno se tomo en cuenta para la extracción de datos por que estaban incluidos en la revisión sistemática seleccionada o por limitaciones metodológicas.
Información adicional	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda. Preguntas clínicas 1 a 4					
Base de datos	**Estrategia (términos)**	**Tipo de artículo y límites**	**Periodo buscado**	**Preseleccionados/Encontrados**	**En tabla/Preseleccionados**
Cochrane	Antenatal corticosteroids	Cochrane Reviews	Incepción/ diciembre 2011	2/9	2/2
	Prenatal corticosteroids	Cochrane Reviews	Incepción/ diciembre 2011	1/4	1/1
PubMed	"Adrenal Cortex Hormones"[Mesh], "Glucocorticoids"[Mesh]) ,"Infant, premature"[Mesh]	Sin límites	Incepción/ diciembre 2011	2/371	0
	antenatal corticosteroids AND respiratory distress syndrome	Sin límites	Incepción/ diciembre 2011	3/391	0
Embase	'corticosteroid'/exp OR 'glucocorticoid'/exp AND 'prematurity'/exp OR antenatal AND ('corticosteroids'/exp OR corticosteroids) AND respiratory AND 'distress'/syn AND 'syndrome'/syn	Sin límites	Incepción/ diciembre 2011	2/136	0
	antenatal glucocorticoids' OR 'betamethasone'/exp OR 'dexamethasone'/exp AND 'neonatal morbidity'	Sin límites	Incepción/ diciembre 2011	1/124	0

Pregunta clínica 5

Pregunta: ¿En recién nacidos pretérmino, la reanimación en sala de partos con aire ambiente comparado con oxígeno suplementario se asocia con igual éxito terapéutico y una menor proporción de complicaciones?	
Tópico	Aspectos específicos de la atención en sala de partos del recién nacido prematuro no cubiertos en la guía de atención del recién nacido en sala de partos: tiempo de ligadura de cordón, soporte ventilatorio inicial (CPAP, intubación) y uso de Tensoactivo ("surfactante") pulmonar
Usuarios	Médicos (pediatras, neonatólogos, médicos generales) y personal de enfermería (profesional) que brinden atención al recién nacido pretérmino intrahospitalariamente.
Escenario	Niveles 1, 2 y 3 de complejidad de atención, sala de partos.
Población Diana	Recién nacido pretérmino que requiera reanimación con oxígeno suplementario en sala de partos.
Alternativas identificadas	– Reanimación oxígeno al 100% – Reanimación con aire ambiente 21% – Reanimación con titulación de concentración de oxígeno según oximetría preductal
Desenlaces	– Disminución en el desarrollo de displasia broncopulmonar – Disminución en el desarrollo de hemorragia intraventricular – Disminución en el desarrollo de retinopatía de la prematurez – Disminución de la mortalidad neonatal
Otros riesgos, costos	
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: uso de oxígeno suplementario o aire ambiente en sala de partos Desenlaces: Disminución del desarrollo de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematurez, mortalidad neonatal Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron dos revisiones sistemáticas, las cuales se tuvo en cuenta la más reciente debido a que incluía los mismos estudios. Se preseleccionaron también 13

	estudios, de los cuales solo 5 cumplieron con el rigor metodológico y se tuvieron en cuenta para la extracción de datos y análisis de la evidencia.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 5					
Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Preseleccionados/ Encontrados	En tabla/ Preseleccionados
Cochrane	air AND oxygen AND neonatal resuscitation	Cochrane Reviews	Incepción /febrero 2012	1/14	1/1
PubMed	"infant, premature"[MeSH Terms] AND "oxygen"[MeSH Terms]) AND "air"[MeSH Terms]) AND "resuscitation"[MeSH Terms]	Sin límites	Incepción /febrero 2012	2/6	1/2
	"infant, premature"[MeSH Terms] AND "oxygen"[MeSH Terms]) AND "resuscitation"[MeSH Terms]	Sin límites	Incepción /febrero 2012	4/30	2/4
Embase	'premature'/exp AND AND 'oxygen'/exp AND AND 'resuscitation'/exp AND	Lim: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial	Incepción /febrero 2012	7/69	2/7

Pregunta clínica 6

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros, hacer el pinzamiento de cordón umbilical entre 30 y 60 segundos comparado con hacer un pinzamiento inmediato disminuye el riesgo de hemorragia intraventricular y anemia sin aumentar el riesgo de ictericia?	
Tópico	Aspectos específicos de la atención en sala de partos del recién nacido prematuro no cubiertos en la guía de atención del recién nacido en sala de partos: tiempo de ligadura de cordón, soporte ventilatorio inicial (CPAP, intubación) y uso de Tensoactivo ("surfactante") pulmonar
Usuarios	En general va dirigido a quienes están involucrados en la atención del parto del recién nacido pretérmino: médico obstetra, médico general o enfermera en su defecto, que en situaciones de urgencia se ven enfrentados a un parto pretérmino, el pediatra o neonatólogo quien está a cargo de la adaptación inmediata del recién nacido prematuro.
Escenario	Atención del parto y adaptación del recién nacido pretermino. En principio nivel III y IV de atención, pero en situaciones de emergencia niveles I y II.
Población Diana	Recién Nacido menor de 37 semanas de edad gestacional inmediatamente al nacer en sala de parto. Subgrupos: – Prematuros con requerimiento de reanimación por su condición clínica – Situaciones especiales como partos pretérmino bajo anestesia general, placenta previa sangrante, abrupcio de placenta, prolapso o procidencia de cordón, isoinmunización RH o de grupo en los cuales estaría indicado un pinzamiento precoz (menor a 30 segundos).
Alternativas identificadas	– Clampeo menor a 30 segundos – Clampeo entre 30 y 60 segundos – Clampeo mas de 60 segundos
Desenlaces	– Disminución de transfusiones por anemia en las primeras 6 semanas de vida – Menor incidencia de HIV
Otros riesgos, costos	– Hiperbilirrubinemia. – Policitemia – Hipotermia
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: pinzamiento tardío del cordón umbilical Desenlaces: Disminución de transfusiones por anemia en las primeras 6 semanas de vida, menor incidencia de HIV

	Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron tres metaanálisis, de los cuales se excluyó uno, por no estar actualizado. Se preseleccionaron siete títulos, de los cuales dos eran los metaanálisis ya mncionados y cinco de los restantes estudios ninguno se tuvo en cuenta por limitaciones metodológicas o porque estaban incluidos en las revisiones sistemáticas seleccioandas. Se revisaron los estudios primarios de las revisiones sistemáticas para reunir la evidencia.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 6					
Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Preseleccionados/ Encontrados	En tabla/Preseleccionados
Cochrane	Umbilical cord AND clamping AND preterm	Cochrane Reviews	Incepción /febrero 2012	1/11	0
PubMed	"umbilical cord"[MeSH Terms] OR ("umbilical"[All Fields] AND "cord"[All Fields]) OR "umbilical cord"[All Fields]) AND ("constriction"[MeSH Terms] OR "constriction"[All Fields] OR "clamping"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp]) ; umbilical-cord AND clamp* AND (preterm OR premature OR infant, premature	Metanálisis, ECA	Incepción /febrero 2012	3/17	1/3
Embase	'umbilical'/syn AND cord AND preterm AND clamping AND methaanalisis.	Metanálisis, ECA	Incepción /febrero 2012	3/3	1/3

Pregunta clínica 7

Pregunta: ¿En el recién nacido prematuro sin necesidad de intervenciones específicas, hacer asistencia inmediata en contacto piel a piel con la madre comparado con no establecer contacto piel a piel durante la primera media hora favorece la producción de la leche materna, la instalación de un vinculo precoz sin poner en riesgo la estabilidad fisiológica?	
Tópico	Aspectos específicos de la atención en sala de partos del recién nacido prematuro no cubiertos en la guía de atención del recién nacido en sala de partos: tiempo de ligadura de cordón, soporte ventilatorio inicial (CPAP, intubación) y uso de Tensoactivo ("surfactante") pulmonar
Usuarios	Médicos (pediatras, neonatólogos) y personal de enfermería o partera profesional que brindan cuidados directos al recién nacido prematuro en sala de parto y en sala de recuperación una vez el niño está estabilizado o pediatras y neonatologos en la unidad neonatal de frente un niño prematuro estabilizado que podría estar hospitalizado con su madre en un alojamiento conjunto si este existe
Escenario	Niveles 1, 2 y 3 de complejidad de atención, en Sala de partos y puerperio y unidad neonatal.
Población Diana	Recién nacido prematuro o de BPN nacido aparentemente sano o estabilizado rápidamente o en la unidad neonatal ya estabilizado. Subgrupos: – RN prematuro y/o de BPN hospitalizado y estabilizado en la unidad neonatal con una posibilidad de alojamiento conjunto con su madre en el hospital – RN prematuro y/o de BPN sano, estable y sin complicaciones después de un parto
Alternativas identificadas	– Nacimiento de un niño prematuro estable, posición canguro inmediata y hospitalización con su madre en un alojamiento conjunto bajo monitoreo de sus variables fisiológicas – Nacimiento de un niño prematuro estabilizado en posparto, posición canguro inmediata y hospitalización con su madre en un alojamiento conjunto bajo monitoreo de sus funciones fisiológicas – Nacimiento de un niño prematuro estable , posición canguro de duración variable, hospitalización por protocolo en la unidad neonatal bajo monitoreo de sus funciones fisiológicas – Nacimiento de un niño prematuro estabilizado en sala de recuperación, posición canguro de duración variable, hospitalización en la unidad neonatal bajo monitoreo de sus funciones fisiológicas – Nacimiento de un niño prematuro estable inmediatamente o después de una estabilización en sala de parto, hospitalización inmediata en la unidad neonatal bajo monitoreo de sus funciones fisiológicas – Nino prematuro hospitalizado por una duración variable hasta estabilización, salida en un alojamiento conjunto con su madre en posición canguro cono monitoreo de sus funciones vitales
Desenlaces	– Regulación térmica adecuada en piel a piel – Estabilidad fisiológica del niño en piel a piel – Vinculo madre hijo – Mas éxito de la lactancia materna

	– Satisfacción de la madre y del padre
Otros riesgos, costos	– Criterios de elegibilidad para juzgar la estabilidad del niño prematuro candidato a la posición canguro inmediata y la elegibilidad de su madre no formulados y escritos: Madre muy cansada, bajo anestesia, obesa lo cual puede llevar a inestabilidad fisiológica y hasta la muerte del RN prematuro – Criterios de monitoreo adecuado para controlar la estabilidad fisiológica del RN prematuro estable o estabilizado y puesto en posición canguro inmediata después del parto no definidos, formulados y escritos – Criterios de elegibilidad y de monitoreo para traslado inmediato o después de una estancia en una unidad neonatal de un niño prematuro estable o estabilizado en un alojamiento madre hijo canguro no definidos, formulados y escritos – Camas confortables en sala de parto y en sala de recuperación – Fajas de lycra para mantener una posición canguro adecuada. – Material de monitoreo y recursos humanos en sala de parto y de recuperación: la madre no reemplaza la enfermera para la observación de su bebe prematuro en posparto – Posibilidad de un alojamiento conjunto madre hijo canguro con recursos técnicos y humanos que permita un monitoreo adecuado que sea en posparto o luego de una estancia en la unidad neonatal
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: contacto piel a piel inmediato Desenlaces: Regulación térmica adecuada en piel a piel, estabilidad fisiológica del niño en piel a piel, vinculo madre hijo, mayor éxito de la lactancia materna, satisfacción de la madre y del padre Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron 5 metaanálisis, de los cuales se excluyeron tres porque no cumplían con los criterios de selección. De la búsqueda de estudios primarios se identificaron 13 en una de las bases de datos, de los cuales solo dos cumplían con el rigor metodológico de un estudio clínico alatorizado y evaluaron el contacto piel a piel inmediato. De otra base de datos se obtuvieron 10 referencias, las cuales se excluyeron por limitaciones metodológicas.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 7					
Base de datos	**Estrategia (términos)**	**Tipo de artículo y límites**	**Periodo buscado**	**Preseleccionados/ Encontrados**	**En tabla/Preseleccionados**
Cochrane	Kangaroo care (all text)	Cochrane Reviews	Incepción /febrero 2012	1/10	1/1
	Skin to skin contact (all text)	Cochrane Reviews	Incepción /febrero 2012	2/115	1/2
	Early skin to skin contact (all text)	Cochrane Reviews	Incepción /febrero 2012	2/52	0/2
PubMed	("infant , premature " [MeSH Terms] OR ("birth, preterm[MeSH Terms]")AND ("skin to skin contact"[All fields] AND "breast feeding"[MeSH Terms])	Sin límites	Incepción /febrero 2012	10/35	2/10
Embase	'kangaroo care'/exp AND 'prematurity'/exp	Límite: cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim	Incepción /febrero 2012	7/12	2/7
	'preterm infant'/exp AND 'skin to skin'/exp AND 'breast feeding'/exp	Límite: [controlled clinical trial]/lim AND [humans]/lim	Incepción /febrero 2012	4/9	3/4
	'kangaroo care'/exp AND 'prematurity'/exp	Sin límites	Incepción /febrero 2012	15/75	2/15
	'prematurity'/exp AND 'skin to skin'	Límite: cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim	Incepción /–febrero 2012	15/29	6/15

Pregunta clínica 8

Pregunta: ¿En el recién nacido prematuro el método de Ballard modificado, cuando se compara con el método de Capurro es más preciso para clasificar la edad gestacional?	
Tópico	Evaluación de la edad gestacional y el peso al nacer: métodos, valores de referencia clasificación de tamaño para edad gestacional.
Usuarios	Médicos (Pediatras, Neonatólogos, Médicos Residentes) y personal de enfermería (profesional, auxiliar) que brindan cuidados directos a los Recién nacidos pretérmino en la sala de parto y en sala de recuperación una vez el niño está estabilizado.
Escenario	Niveles 1, 2 y 3 de complejidad de atención, en sala de partos – área de adaptación neonatal.
Población Diana	Recién nacido prematuro o de BPN nacido aparentemente sano o estabilizado rápidamente o en la unidad neonatal ya estabilizado. Subgrupos: – Recién nacido prematuro extremo y recién nacido prematuro con edad gestacional cercana al termino.
Alternativas identificadas	– Determinación de la edad gestacional teniendo en cuenta fecha de última menstruación o por hallazgos ecográficos previos.
Desenlaces	– Definir en forma apropiada de áreas de monitorización del recién nacido – Predecir y evitar complicaciones inherentes al grupo etario – Intentar establecer un pronostico
Otros riesgos, costos	
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: evaluación de edad gestacional por método de Ballard o Capurro Desenlaces: Definir en forma apropiada de áreas de monitorización del recién nacido, predecir y evitar complicaciones inherentes al grupo etario Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos de pruebas diagnósticas. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron nueve estudios, de los cuales se excluyeron 5 por limitaciones metodológicas.

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 8					
Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Preseleccionados/Encontrados	En tabla/Preseleccionados
Cochrane	Gestational age assessment	Cochrane Reviews	Incepción /febrero 2012	0/26	0
PubMed	("gestational age"[MeSH Terms] AND (new[All Fields] AND ballard[All Fields] AND score[All Fields])) OR ("gestational age"[MeSH Terms] AND (capurro[All Fields] AND ("methods"[MeSH Terms] OR "methods"[All Fields] OR "method"[All Fields])))	Sin límites	Incepción /febrero 2012	5/25	3/5
Embase	('gestational age'/exp AND capurro AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim OR 'new ballard score'		Incepción /febrero 2012	1/28	1/1
	'prematurity'/exp AND assessment AND of AND gestational AND 'age'/syn AND ballard	Límites: humans and abstracts	Incepción /febrero 2012	1/18	0/1
	Prematurity AND gestational age AND ´ballard score OR capurro method´		Incepción /febrero 2012	2/23	0/2

Pregunta clínica 9

Pregunta: ¿En el recién nacido prematuro con nutrición parenteral agresiva comparado con nutrición parenteral no agresiva, se logra una reducción en el tiempo que se alcanza el periodo de crecimiento estable sin aumentar complicaciones?	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, medico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite; la Enfermera y nutricionista que participan en los cuidados; cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población diana	Todos los prematuros menores de 1500 grs y/o menores de 32 semanas así como también los mayores de 32 semanas con restricción de crecimiento intrauterino y en general los prematuros que por patologías inherentes, requieran de nutrición parenteral. Subgrupos: - Pretérminos < 1500g - Pretérminos < 26 semanas - Pretérminos con restricción del crecimiento intrauterino
Alternativas identificadas	Inicio de nutrición parenteral (NTP) desde el primer día de vida con proteínas altas: 2-3 g/kg/d y lípidos 1-2 g/kg/d además de carbohidratos vs Inicio de nutrición parenteral con proteínas 0,5-1 g/kg/d y lípidos a las mismas dosis entre el segundo y tercer día de vida, además de carbohidratos.
Desenlaces	**Primarios** - Crecimiento: Lograr tasas de aumento de peso (gramos por día, o gramos por kilogramo por día), crecimiento lineal (milímetros por semana), crecimiento cefálico (milímetros por semana) similares a las obtenidas en la vida fetal en un tiempo más corto. - Desarrollo: - Resultados del desarrollo neurológico a 12 o más meses de edad (corregido para partos prematuros) medidos mediante herramientas validadas de evaluación. - Discapacidad grave del desarrollo nervioso, definida como cualquier combinación de lo siguiente: parálisis cerebral, retraso del desarrollo (cociente de desarrollo inferior a 70 o más de dos desviaciones estándares por debajo de la media), deficiencia auditiva grave (sordera neurosensorial o deficiencia visual (ceguera legal). **Secundarios:** - Incidencia de desnutrición al egreso hospitalario. - Obtención en los pacientes de un balance nitrogenado positivo . - Incidencia de infección invasiva determinada por cultivos de sangre, líquido cerebroespinal, orina, o de un sitio del cuerpo normalmente estéril, con

	bacterias u hongos.
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Incidencia de acidosis metabólica. - Incidencia de trastornos de coagulación. - Incidencia de manifestaciones clínicas en general atribuibles a toxicidad por BUN elevado.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: nutrición parenteral Desenlaces primarios: Crecimiento: Ganancia de peso, crecimiento lineal, crecimiento cefálico similares a las obtenidas en la vida fetal en un tiempo más corto; Desarrollo: Resultados del desarrollo neurológico a 12 o más meses de edad (corregido para partos prematuros) medidos mediante herramientas validadas de evaluación. Discapacidad grave del desarrollo nervioso, definida como cualquier combinación de lo siguiente: parálisis cerebral, retraso del desarrollo (cociente de desarrollo inferior a 70 o más de dos desviaciones estándares por debajo de la media), deficiencia auditiva grave (sordera neurosensorial o deficiencia visual (ceguera legal). Desenlaces secundarios: Incidencia de desnutrición al egreso hospitalario; obtención en los pacientes de un balance nitrogenado positivo; incidencia de infección invasiva determinada por cultivos de sangre, líquido cerebroespinal, orina, o de un sitio del cuerpo normalmente estéril, con bacterias u hongos. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron dos metaanálisis, de los cuales se excluyó uno por tratarse de un protocolo. Se identificaron en una de las bases de datos 14 estudios potencialmente útiles, de los cuales se excluyeron ocho por limitaciones metodológicas y se tomaron en cuenta seis.
Información adicional	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 9					
Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Preseleccionados/Encontrados	En tabla/Preseleccionados
PubMed	("parenteral nutrition, total"[MeSH Terms] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields] AND "total"[All Fields]) OR "total parenteral nutrition"[All Fields] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields]) OR "parenteral nutrition"[All Fields] OR "parenteral nutrition"[MeSH Terms] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields])) AND ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR ("premature"[All Fields] AND "infant"[All Fields]))	Meta-analysis	Incepción / febrero 2012	2/22	1/2
PubMed	(("amino acids"[MeSH Terms] OR ("amino"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "amino acids"[All Fields] OR ("amino"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "amino acid"[All Fields]) OR ("amino acids"[MeSH Terms] OR ("amino"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "amino acids"[All Fields] OR "aminoacids"[All Fields]) OR ("proteins"[MeSH Terms] OR "proteins"[All Fields] OR "protein"[All Fields])) AND (("parenteral nutrition, total"[MeSH Terms] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields] AND "total"[All Fields]) OR "total parenteral nutrition"[All Fields] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields]) OR "parenteral nutrition"[All Fields] OR "parenteral nutrition"[MeSH Terms] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields])) OR ("aggression"[MeSH Terms] OR "aggression"[All Fields] OR "aggressive"[All Fields])) AND ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR	Clinical Trial OR Randomized Controlled Trial	Incepción / febrero 2012	38/557	14/38

	("preterm"[All Fields] AND "infant"[All Fields]) OR "preterm infant"[All Fields])				
PubMed	("parenteral nutrition, total"[MeSH Terms] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields] AND "total"[All Fields]) OR "total parenteral nutrition"[All Fields] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields]) OR "parenteral nutrition"[All Fields] OR "parenteral nutrition"[MeSH Terms] OR ("parenteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields])) AND ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR ("premature"[All Fields] AND "infant"[All Fields])) AND ("lipids"[MeSH Terms] OR "lipids"[All Fields])	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.	Incepción / febrero 2012	2/14	0/2
Embase	(parenteral AND 'nutrition'/exp AND 'newborn'/exp) AND ('clinical trial'/de) AND ('clinical trial'/de OR 'human'/de) AND 'article'/it AND 'prematurity'/de AND 'amino acid'/de)	Sin límites	Incepción / febrero 2012	34/421	9/34

Pregunta clínica 10

Pregunta: ¿En el recién nacido prematuro el inicio de alimentación enteral trófica comparado con reposo intestinal se asocia con una reducción en el tiempo en que se alcanza el volumen de alimentación enteral completa sin aumentar las complicaciones?	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite; la Enfermera y nutricionista que participan en los cuidados; cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros - Neonatos con MBPN (menos de 1500 g) o muy prematuros (menos de 32 semanas de gestación). - Neonatos de 1501 a 2000g y de menos de 34 semanas
Alternativas identificadas	- Alimentación trófica temprana: Alimentación enteral con volúmenes lácteos hasta 24 ml/kg/día (1 ml/kg/hora) empezando antes de los cuatro días después del nacimiento y continuó hasta al menos una semana después del nacimiento versus ayuno enteral durante al menos una semana después del nacimiento. - Alimentación trófica temprana iniciada con calostro versus LM donante versus LAP
Desenlaces	- Tiempo para alcanzar una nutrición entérale total - Duración de la nutrición parenteral - Tasa de ECN - Ganancia de peso - Recuperación del peso de nacer
Otros riesgos, costos	No aplica
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: nutrición trófica Desenlaces: Tiempo para alcanzar una nutrición entérale total, duración de la nutrición parenteral, tasa de ECN, ganancia de peso,recuperación del peso de nacer Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de

	casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron dos metaanálisis, de los cuales se excluyó uno por no contestar la pregunta de interés. Se identificaron en una de las bases de datos ocho estudios potencialmente útiles, de los cuales se excluyeron todos por limitaciones metodológicas o por ya estar en el análisis de la revisión sistemática seleccionada. De otra base de datos se preseleccionaron cinco estudios de los cuales tres eran revisiones sistemáticas (dos de ellas las que se habían identificado en la primera búsqueda y la otra era una versión anterior del metaanálisis seleccioando); los otros dos estudios se excluyeron por limitaciones metodológicas.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda Pregunta clínica 10					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
Cochrane	Enteral feeding		Incepcion-Febrero 2012	2/44	1/2
PubMed	("Enteral Nutrition" [Mesh] OR trophic feeding) AND "Infant, Premature" [Mesh])	Meta-Analysis, Randomized Controlled Erial). Lim: with abstracts, Humans,	Incepcion-Febrero 2012	8/98	0/8
EMBASE	'prematurity' / exp AND 'prematurity' / exp AND 'enteric feeding' / exp OR 'breast feeding' / exp OR 'bottle feeding' / exp.	Cochrane review) OR (meta analysis) OR (randomized controlled trial) (humans) AND (abstracts) AND (1990-2012) / py.	Incepcion-Febrero 2012	5/206	1/5

Pregunta clínica 11

Pregunta: ¿En el recién nacido prematuro cual es la mejor estrategia de progresión de la alimentación enteral para alcanzar el volumen de alimentación enteral completa sin aumentar las complicaciones?	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.
Usuarios	Médicos (Pediatras, Neonatólogos, Médicos Residentes) y personal de enfermería (profesional, auxiliar) que brindan cuidados directos a los Recién nacidos pretérmino.
Escenario	Nivel 3 de complejidad de atención de unidad de cuidado neonatal
Población Diana	Recién nacidos prematuros con peso al nacer de menos de 1500 gramos o menores de 32 semanas de gestación sin antecedentes de alimentación o intolerancia alimentaria y sin anomalías congénitas que pudieran interferir con el establecimiento de la alimentación enteral. Subrupos: - Pretérminos menores de 1501- 2000 g. - Pretérminos menores de 34 semanas.
Alternativas identificadas	- Aumento de menos de 20ml/Kg/día - Aumento de más de 20ml/Kg/día - Inicio con leche materna exclusiva - Inicio con leche de fórmula exclusiva
Desenlaces	- Intolerancia alimentaria medida por el número de interrupciones en la alimentación - Días de nutrición parenteral total (NPT) - Días para recuperar el peso al nacer - Edad al alcanzar la alimentación enteral total - Duración de la estancia hospitalaria - Crecimiento somático, incluidas tasas de aumento de peso, talla y perímetro cefálico - Enterocolitis Necrosante (ECN), que incluye la presunta y la confirmada.
Otros riesgos, costos	- Incidencia de acidosis metabólica. - Incidencia de trastornos de coagulación. - Incidencia de manifestaciones clínicas en general atribuibles a toxicidad por BUN elevado.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: nutrición enteral Desenlaces: Intolerancia alimentaria medida por el número de interrupciones en la alimentación, días de nutrición parenteral total (NPT), días para recuperar el peso al nacer, edad al alcanzar la alimentación enteral total, duración de la estancia

	hospitalaria, crecimiento somático, incluidas tasas de aumento de peso, talla y perímetro cefálico, enterocolitis Necrosante (ECN), que incluye la presunta y la confirmada. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron dos metaanálisis, de los cuales se excluyó uno por no contestar la pregunta de interés de manera específica. Se identificaron dos estudios potencialmente útiles, los cuales se excluyeron por limitaciones metodológicas.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda Pregunta clínica 11					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
PubMed	("enteral nutrition" [MeSH Terms] OR ("enteral" [All Fields] AND "nutrition" [All Fields]) OR "enteral nutrition" [All Fields]) AND ("infant, premature" [MeSH Terms] OR ("infant" [All Fields] AND "premature" [All Fields]) OR "premature infant" [All Fields] OR ("premature" [All Fields] AND "infant" [All Fields])) AND Meta-Analysis [ptyp]	Meta-analysis	Incepcion-Febrero 2012	2/21	1/2
	("enteral nutrition" [MeSH Terms] OR ("enteral" [All Fields] AND "nutrition" [All Fields]) OR "enteral nutrition" [All Fields]) AND ("infant, premature" [MeSH Terms] OR ("infant" [All Fields] AND "premature" [All Fields]) OR "premature infant" [All Fields] OR ("premature" [All Fields] AND "infant" [All Fields])) AND ((Clinical Trial [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp]) AND ("2010/01/01" [PDAT] : "2012/03/10" [PDAT]))	Clinical Trial OR Randomized Controlled Trial		1/74	0/1
	'prematurity' / exp AND 'prematurity' / exp AND 'enteric feeding' / exp OR 'breast feeding' / exp OR 'bottle feeding' / exp. Lim: ((cochrane review) / lim OR (meta analysis) / lim AND (humans) / lim AND (abstracts) / lim AND (1990-2012) / py	Meta-analysis	Incepcion-Febrero 2012	1/18	0/1

Pregunta clínica 12

Pregunta: ¿En el recién nacido prematuro el inicio de alimentación enteral con leche humana cuando se compara con formula, se asocia a una menor proporción de pacientes que presentan intolerancia y/o enterocolitis necrosante (ECN)?	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.

Usuarios	Médicos (pediatras, neonatólogos, médicos residentes) y personal de enfermería (profesional, auxiliar) que brindan cuidados directos a los Recién nacidos pretérmino.
Escenario	Unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Recién nacido prematuro
Alternativas identificadas	- RN alimentados con leche humana de su propia madre - RN alimentados con Leche humana de donante - RN alimentados con Leche humana fortificada - RN alimentados con leche de fórmula para prematuro
Desenlaces	- Intolerancia alimentaria medida por el número de interrupciones en la alimentación - Enterocolitis necrosante (ECN), que incluye la presunta y la confirmada - Duración de la nutrición parenteral total (NPT) Tasa de lactancia materna exclusiva exitosa directa al seno a la salida de hospitalización - Ganancia de peso en la Unidad neonatal - Días para alcanzar la alimentación entérale total
Otros riesgos, costos	- Lactario funcionando - Unidad de recién nacido abierta con políticas de lactancia materna - Menor crecimiento
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: nutrición con leche materna Desenlaces: Intolerancia alimentaria medida por el número de interrupciones en la alimentación, enterocolitis necrosante (ECN), que incluye la presunta y la confirmada, duración de la nutrición parenteral total (NPT), tasa de lactancia materna exclusiva exitosa directa al seno a la salida de hospitalización, ganancia de peso en la Unidad neonatal, días para alcanzar la alimentación entérale total Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron dos metaanálisis, de los cuales se excluyó uno por no incluir estudios clínicos aleatorizados y por lo tanto no hacer hecho un análisis de los datos. Se identificaron en una de las bases de datos 13 estudios potencialmente útiles, de los cuales solo uno cumplía con el rigor metodológico y características de inclusión por lo que se tomo en cuenta como actualización del metaanálisis seleccionado. De otra base de datos se preseleccionaron 23 estudios de los cuales se excluyeron todos por limitaciones metodológicas y por no responder la pregunta de interés directamente.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 12					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
Cochrane	Formula milk AND preterm		Incepcion-Febrero 2012	2/22	1/2
PubMed	"Infant, premature"[Mesh]AND breast milk[MeSH Terms AND "milk substitutes"[MeSH Terms]	Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, items with abstracts	Incepcion-Febrero 2012	6/29	0/6
	("Enterocolitis, Necrotizing/etiology"[Mesh] OR "Enterocolitis, Necrotizing/physiopathology"[Mesh] OR "Enterocolitis, Necrotizing/prevention and control"[Mesh])	Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial Lim:only items with abstracts	Incepcion-Febrero 2012	5/89	1/5
	(breast milk OR formula milk) AND premature infant AND enterocolitis	Sin límites	Incepcion-Febrero 2012	2/226	0/2
EMBASE	'breast milk'/exp AND AND 'artificial milk'/exp AND AND 'prematurity'/exp AND	Lim: abstracts	Incepcion-Febrero 2012	23/343	0/23

Pregunta clínica 13

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros, el inicio de la succión antes de la semana 33-34 comparado con inicio luego de la semana 34 se asocia con mayor éxito de la lactancia materna exclusiva y en un crecimiento estable?	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite; personal de enfermería y nutricionista que participan en los cuidados; cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros. Subgrupos: - Neonatos menores de 32 semanas - 33-35 semanas - EBPN (menos de 1000 g) o extremadamente prematuro (menos de 28 semanas de gestación al nacer).
Alternativas identificadas	- Inicio de la succión no nutritiva directamente al seno de la madre a partir de las 28 semanas durante las sesiones de apego en posición canguro - Inicio de la succión no nutritiva con un chupo a partir de las 28 semanas - Inicio de la succión al seno a partir de las 34 semanas de edad gestacional
Desenlaces	- Tiempo para alcanzar una alimentación por succión completa - Ganancia de peso diaria - Tasa de lactancia materna exitosa
Otros riesgos, costos	
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: succión no nutritiva Desenlaces: Tiempo para alcanzar una alimentación por succión completa, ganancia de peso diaria, lactancia materna exitosa Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español,

	francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionó un metaanálisis de buena calidad, el cual se tuvo en cuenta como base de la recomendación. Como este no respondía todos los desenlaces de interés y como parte de la actualización, en la búsqueda de estudios primarios se preseleccionaron en total 28 títulos de los cuales solo uno cumplía con las características metodológicas apropiadas y los criterios de inclusión.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 16					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
Cochrane	Non nutritive sucking	Cochrane reviews	Incepción-Marzo 2012	1/6	1/1
PubMed	Non-nutritive sucking AND preterm infant	Sin límites	Incepción-Marzo 2012	18/82	1/18
EMBASE	non AND nutritive AND 'sucking'/syn AND 'prematurity'/syn	cochrane review OR meta analysis OR randomized controlled trial ítems with abstracts, humans	Incepción-Marzo 2012	4/21	0/4
	'preterm infant' AND 'sucking'/exp		Incepción-Marzo 2012	6/49	0/6

Pregunta clínica 14

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros, la alimentación con chupo comparado con otras técnicas se asocia con un fracaso en lograr lactancia materna exclusiva?	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite; personal de enfermería y nutricionista que participan en los cuidados; cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros
Alternativas identificadas	Alimentación por lactancia materna Alimentación con biberón Alimentación con vaso Alimentación con sonda Alimentación con jeringa
Desenlaces	Tiempo de succión y de inicio de lactancia materna Éxito en la lactancia materna Desaturación de oxígeno Apnea Frecuencia cardiaca Adherencia a la técnica
Otros riesgos, costos	Tiempo de hospitalización, confusión del pezón.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: nutrición con chupo Desenlaces: Tiempo de succión y de inicio de lactancia materna, éxito en la lactancia materna, desaturación de oxígeno, apnea, frecuencia cardiaca, adherencia a la técnica Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron dos metaanálisis, de los cuales se excluyó uno por contener los mismos estudios que el otro más reciente. Como parte de la actualización se hizo una

	búsqueda en la que no se identificaron artículos de interés que contestaran la pregunta.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 14					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
Cochrane	Pacifiers or bottles	Cochrane reviews	Incepción-Marzo 2012	2/22	1/2
PubMed	bottle feeding[MeSH Terms] AND infant, premature[MeSH Terms] AND (Therapy/Narrow[filter])	Date: 2006-2012	Incepción-Marzo 2012	0/8	0/0
	bottle feeding[MeSH Terms] AND infant, premature[MeSH Terms]	systematic [sb]	Incepción-Marzo 2012	0/12	0/0
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	Sin límites	Incepción-Marzo 2012	0/19	0/0

	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 AND 'prematurity'/exp AND 'bottle feeding'/syn AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2006-2012]/py				

Pregunta clínica 15

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros, el uso de lactancia materna fortificada comparada con fórmula para prematuro permite igual ganancia de peso durante la etapa de crecimiento estable?	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, la enfermera y nutricionista que participan en los cuidados, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros Subgrupos: - Recién nacidos prematuros menores de 1500g y/o menores de 32 semanas - Recién nacidos prematuros de más de 1500g y más de 32 semanas de edad gestacional al nacer
Alternativas identificadas	- Alimentación con leche materna exclusiva - Alimentación con leche de formula - Alimentación con leche materna fortificada.
Desenlaces	Tasas de aumento de peso (gramos por kilogramo por día), crecimiento lineal (milímetros por semana), crecimiento cefálico (milímetros por semana).
Otros riesgos, costos	
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión:

	Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: nutrición con leche materna fortificada y con leche de fórmula Desenlaces: Tasas de aumento de peso (gramos por kilogramo por día), crecimiento lineal (milímetros por semana), crecimiento cefálico (milímetros por semana). Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionó un metaanálisis de buena calidad. Como parte de la actualización y en búsqueda de evidencia directa, se hizo una búsqueda en la que se preseleccionaron 15 artículos de los cuales ninguno cumplía con los criterios de inclusión ni de intervención
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 15					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
PubMed	(("milk, human"[MeSH Terms] OR ("milk"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human milk"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "milk"[All Fields])) OR ("milk, human"[MeSH Terms] OR ("milk"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human milk"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "milk"[All Fields]) OR "breast milk"[All Fields])) AND (fortified[All Fields] OR fortifier[All Fields]) AND ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR ("premature"[All Fields] AND "infant"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]))	Meta-analysis. ECAS	Incepcion-Marzo 2012	14/72	0/14
EMBASE	fortifier OR fortified AND ('human'/exp OR human AND ('milk'/exp OR milk) OR 'breast'/exp OR breast) AND ('milk'/exp OR milk) AND preterm AND ('infant'/exp OR infant) AND ('controlled study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	Meta-analysis. ECAS	Incepcion-Marzo 2012	1/80	0/1

Pregunta clínica 16

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros, el uso de lactancia materna exclusiva comparada con lactancia materna fortificada brinda los nutrientes necesarios para un crecimiento estable?	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, la enfermera y nutricionista que participan en los cuidados, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros Subgrupos: - Recién nacidos prematuros menores de 1500g y/o menores de 32 semanas - Recién nacidos prematuros de más de 1500g y más de 32 semanas de edad gestacional al nacer
Alternativas identificadas	Lactancia materna exclusiva Lactancia materna fortificada Leche materna de donante fortificada
Desenlaces	Recuperación del crecimiento hasta alcanzar tamaños corporales adecuados para la edad corregida, la normalización de la composición corporal, alcanzar un patrón de crecimiento bien definido a corto plazo similar a las curvas de crecimiento intrauterino, infecciones nosocomiales, enterocolitis necrosante (ECN), desarrollo neurológico y físico tanto a corto como a largo plazo.
Otros riesgos, costos	Costo de los fortificadores y de los bancos de leche
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: nutrición con leche materna fortificada Desenlaces: Recuperación del crecimiento hasta alcanzar tamaños corporales adecuados para la edad corregida, la normalización de la composición corporal, alcanzar un patrón de crecimiento bien definido a corto plazo similar a las curvas de crecimiento intrauterino, infecciones nosocomiales, enterocolitis necrosante (ECN), desarrollo neurológico y físico tanto a corto como a largo plazo. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.

Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionó un metaanálisis actualizado hasta el 2003. Como parte de la actualización, se preseleccionaron 12 estudios, de los cuales solo cinco cumplían el rigor metodológico y respondían la pregunta de interés.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 16					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
PubMed	((fortified[All Fields] AND ("milk, human"[MeSH Terms] OR ("milk"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human milk"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "milk"[All Fields]) OR "breast milk"[All Fields])) OR (fortified[All Fields] AND ("milk, human"[MeSH Terms] OR ("milk"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human milk"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "milk"[All Fields])))) AND ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR ("preterm"[All Fields] AND "infant"[All Fields]) OR "preterm infant"[All Fields])	Meta-analysis	Incepcion-Marzo 2012	1/251	1/1
	((fortified[All Fields] AND ("milk, human"[MeSH Terms] OR ("milk"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human milk"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "milk"[All Fields]) OR "breast milk"[All Fields])) OR (fortified[All Fields] AND ("milk, human"[MeSH Terms] OR ("milk"[All Fields] AND "human"[All Fields]) OR "human milk"[All Fields] OR ("human"[All Fields] AND "milk"[All Fields])))) AND ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR ("preterm"[All Fields] AND "infant"[All Fields]) OR "preterm infant"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	Incepcion-Marzo 2012	7/63	3/7
EMBASE	'breast'/exp OR breast AND ('milk'/exp OR milk) OR 'human'/exp OR human AND ('milk'/exp OR milk) AND fortified AND 'premature'/exp OR premature AND ('infant'/exp OR infant)		Incepcion-Marzo 2012	4/164	1/4

Pregunta clínica 17

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros hospitalizados, cuales son los indicadores que permiten valorar adecuadamente el crecimiento somático? Practice point	
Tópico	Alimentación y nutrición del recién nacido prematuro durante los períodos transicional y de crecimiento estable. Énfasis en papel de la leche materna.
Usuarios	Médicos (Pediatras, Neonatólogos, Médicos Residentes) y personal de enfermería (profesional, auxiliar) que brindan cuidados directos a los Recién nacidos pretérmino.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Recién nacidos prematuros Recién nacidos prematuros con peso al nacer de menos de 1500 gramos o menores de 32 semanas de gestación Sub-grupos: - Recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (MBPN, <1.500 g - Recién nacido prematuro extremadamente bajo al nacer (EBPN, PN <1000g
Alternativas identificadas	• Curvas de Battaglia - Lubchenco • Curvas de Benda y Babson • Curvas de Fenton 2007
Desenlaces	
Otros riesgos, costos	
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Debido a que se consideró como un punto de buena práctica clínica, no se hizo una búsqueda sistemática de la literatura. La recomendación se basó en consenso de expertos y en estudios originales que evaluaron las estrategias para la valoración del crecimiento somático. Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional)
Selección de estudios	
Información adicional	

Pregunta clínica 18

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros el uso de xantinas de manera profiláctica, comparado con no usarlas, disminuye la frecuencia de episodios de apneas primaria que este presenta?	
Tópico	Apnea de la prematuridad (detección, profilaxis y manejo de la apnea primaria del prematuro)
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en decisiones de cuidados del recién nacido prematuro: el médico general que brinda consulta de control y seguimiento, el profesional (pediatra o neonatólogo) que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y que participa en el proceso de decisiones sobre sus cuidados.
Escenario	Atención del recién nacido prematuro en Consulta externa, consulta de urgencias y hospitalización, en Niveles 1, 2 y 3 de complejidad de atención.
Población diana	Recién nacido prematuro en riesgo de presentar apneas. Subgrupos: - Recién nacido prematuro en riesgo de presentar apneas, hospitalizado en la unidad neonatal. - Recién nacido prematuro en riesgo de presentar apneas, que asiste a consulta de seguimiento.
Alternativas identificadas	- Para la pregunta 1: Administración profiláctica de teofilina. - Para la pregunta 2: Administración profiláctica de Cafeína
Desenlaces	- Disminución del riesgo y severidad de eventos hipóxicos. - Disminución de mortalidad neonatal - Reducción del riesgo de desarrollar DBP
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Taquicardia, intolerancia a la alimentación, vómito, inquietud e irritabilidad, aumentan la tasa metabólica y el consumo de oxígeno y también tienen un efecto diurético suave. - Los niveles tóxicos pueden producir arritmias cardíacas y convulsiones.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: uso profiláctico de xantinas para la prevención de apnea de la

	prematurez Desenlaces: Disminución del riesgo y severidad de eventos hipóxicos, disminución de mortalidad neonatal, reducción del riesgo de desarrollar DBP Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionó un metaanálisis, actualizado hasta el 2010. Como parte de la actualización de la evidencia, se hizo una búsqueda en la que se preseleccionaron cuatro estudios clínicos, de los cuales se excluyeron dos, uno por ser el metaanálisis ya seleccionado y el otro por limitaciones metodológicas. Se tuvieron en cuenta los datos de un subgrupo de el estudio clínico restante.
Información adicional	Tablas de evidencia

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 18					
Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Preseleccionados /Encontrados	En tabla/Preseleccionados
PubMed	(methylxanthines[All Fields] OR ("caffeine"[MeSH Terms] OR "caffeine"[All Fields])) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields]) AND Meta-Analysis[ptyp]	Meta-analysis	Incepción/ Marzo 2012	2/9	1/2
	(methylxanthines[All Fields] OR ("caffeine"[MeSH Terms] OR "caffeine"[All Fields])) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields])	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial AND Date: Jan 2010 to feb 2012	Incepción/ Marzo 2012	1/8	1/1
Embase	(methylxanthines OR caffeine) AND ("infant, newborn"	Meta-analysis	Incepción/ Marzo 2012	1/20	0/1

Pregunta clínica 19

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros en periodo de crecimiento estable con necesidad de ambiente térmico neutro, pasarlo a posición canguro comparado con dejarlo en la incubadora, mantiene la normotermia y su ganancia de peso es adecuada?	
Tópico	Prevención y manejo de hipotermia – ambiente térmico neutro.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite; la Enfermera y nutricionista que participan en los cuidados; cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros
Alternativas identificadas	• Recién nacido en incubadora • Recién nacido en posición canguro con la madre
Desenlaces	• Regulación térmica adecuada del RNPT • Mortalidad • Ganancia de peso
Otros riesgos, costos	• Acceso no restringido a los padres a la URN con necesidad de adaptaciones locativas. • Egreso temprano • Satisfacción materna • Mala regulación térmica (hipo o hipertermia) • Episodios de apneas
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica se encontró una guía de práctica clínica con una recomendación relevante que incluía información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de actualización	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente (Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para la óptima utilización del método madre canguro en el recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer) que identificó las publicaciones relevantes hasta el año 2007. Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: método madre canguro Desenlaces: Regulación térmica adecuada del RNPT, mortalidad, ganancia de peso Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos

	aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionó un metaanálisis, que contestaba la pregunta de interés e incluía un análisis de los desenlaces que no fueron descritos en la guía seleccionada. Se identificaron en PubMed 14 estudios y en EMBASE ocho estudios que podían ser útiles; sin embargo al ser revisados se excluyeron todos por limitaciones metodológicas o por no cumplir con los criterios de inclusión.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 19					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
Fundación canguro	Canguro	Guías de práctica clínica	Incepción-Febrero 2012	1/2	1/1
Cochrane	Kangaroo	Cochrane reviews	Incepción-Abril 2012	1/2	1/1
PubMed	premature infant[MeSH Terms] AND body temperature regulation[MeSH Terms]	Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial Date from: 2006 to 2012	Incepción-Abril 2012	0/8	0/0
	care method, kangaroo mother[MeSH Terms]	Date from: 2006 to 2012	Incepción-Abril 2012	1/6	0/1
EMBASE	'prematurity'/exp AND 'thermoregulation'/exp	([controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2006-2012]/py	Incepción-Abril 2012	0/8	0/0

Pregunta clínica 20

Pregunta: En el recién nacido prematuro hospitalizado ¿es mejor una unidad abierta comparado con una unidad cerrada en relación con un mejor crecimiento somático, una frecuencia más elevada de lactancia materna exclusiva, una menor estancia hospitalaria y mejores competencias maternas sin que haya un mayor porcentaje de infección nosocomial?	
Tópico	Prevención y manejo de hipotermia – ambiente térmico neutro.
Usuarios	Médicos (Pediatras, Neonatólogos, Médicos Residentes) y personal de enfermería (profesional, auxiliar) que brindan cuidados directos a los Recién nacidos pretérmino.
Escenario	Nivel 3 de complejidad de atención de unidad de cuidado neonatal
Población Diana	Recién nacidos prematuros
Alternativas identificadas	- Unidades neonatales con horario restringido a los padres - Unidades neonatales sin restricción de horario a los padres
Desenlaces	- Reconocer el papel de la familia como esencial durante el ingreso del niño. - Favorecer la unión y la fuerza de la familia dentro de la unidad neonatal. - Facilitar un espacio físico confortable para la familia así como áreas donde los hermanos puedan permanecer tranquilos sin que alteren la visita de los padres. - Ayudar al aprendizaje y participación de la familia en los cuidados y toma de decisiones del niño. - Respetar la diversidad de culturas, religiones y tradiciones familiares. - Promocionar una atención individualizada. - Favorecer las reuniones de padres y grupos de apoyo entre las familias - Divulgar el lavado de manos como la principal medida de control de la infección nosocomial en los visitantes, familiares y personal sanitario. - Desarrollar políticas y prácticas hospitalarias que favorezcan la Iniciativa de hospitales y unidades neonatales amigas de la madre y niño de acuerdo con UNICEF.
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Costo de las sillas para que los padres puedan acompañar sus bebes las 24 horas - Costos de los lockeres para que los padres puedan guardar sus cosas personales - Costo de las batas y del jabón antiséptico para que los padres puedan lavarse las manos a la entrada de la unidad y cambiarse según el protocolo de la unidad - Costo de la comida, cena y onces que se deben ofrecer a los padres y especialmente a la madre que amamanta y se queda al lado de su bebe en la unidad las 24 horas del día
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: A partir del proceso de búsqueda sistemática, evaluación y análisis de contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivos de nuestra guía (ver anexo búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de una adaptación de las recomendaciones de la guía "Cuidados desde el nacimiento" del ministerio de sanidad de España, del 2010.	
Búsqueda de actualización	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente ("Cuidados desde el nacimiento" 2010) que identificó las publicaciones relevantes hasta el 2010. Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: unidad de recién nacidos sin horario restringido Desenlaces: Reconocer el papel de la familia como esencial durante el ingreso del

	niño., favorecer la unión y la fuerza de la familia dentro de la unidad neonatal, facilitar un espacio físico confortable para la familia así como áreas donde los hermanos puedan permanecer tranquilos sin que alteren la visita de los padres, ayudar al aprendizaje y participación de la familia en los cuidados y toma de decisiones del niño, respetar la diversidad de culturas, religiones y tradiciones familiares, promocionar una atención individualizada, favorecer las reuniones de padres y grupos de apoyo entre las familias, divulgar el lavado de manos como la principal medida de control de la infección nosocomial en los visitantes, familiares y personal sanitario, desarrollar políticas y prácticas hospitalarias que favorezcan la Iniciativa de hospitales y unidades neonatales amigas de la madre y niño de acuerdo con UNICEF. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron dos estudios clínicos que se ecluyeron por limitaciones metodológicas.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 20					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
Cochrane	Neonatal Intensive care Unit AND Parental visiting	Cochrane reviews	Incepcion-Marzo 2012	0/0	0/0
PubMed	(((neonatal intensive care unit[MeSH Terms])) AND (parental policies)) AND (visiting policies)	Últimos 2 años	Incepcion-Marzo 2012	1/9	0/1
EMBASE	"Neonaral intensive care"/exp OR "neonatal intensive care" AND parental AND visiting AND visiting AND policies	Últimos 2 años	Incepcion-Marzo 2012	1/5	0/1

Pregunta clínica 21

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros la restricción hídrica durante la primera semana comparada con no restricción, se asocia con una menor proporción de complicaciones en el periodo neonatal (Ductus, Displasia broncopulmonar (DBP), Hemorragia Intraventricular (HIV))?	
Tópico	Requerimientos hídricos, electrolíticos particularmente durante el período de transición.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: Pediatra o Neonatólogo, Medico en formación y Enfermería que participe en el Cuidado del recién nacido prematuro.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en salas de partos, unidad de recién nacidos consulta de urgencias en Niveles 1, 2 y 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los prematuros que ingresen a Unidad de Recién Nacidos.
Alternativas identificadas	**Primer día de vida:** - Aporte basal: Según peso y edad postnatal (Ver tabla) - Aumentar aporte en: 10 -20 ml/kg/día para <1500 g. - Aumentar aporte en: lámpara de radiante +10-20 ml/kg/día - NO ADICIONAR ELECTROLITOS - Aporte glucosa 4-6 mg/k/min **Segundo a 5° día:** A partir del 2° día de vida, en todos los niños <1500 g o que se encuentran críticamente enfermos, las indicaciones serán de acuerdo al balance hidroelectrolítico. - Aumentar 20 ml/kg/día con pérdida de peso hasta 2-3%. - Además aumentar 10 ml/kg/día por cada 1% de pérdida de peso >al 3%/día - Con ganancia de peso, restringir 10-20 ml/kg/día - Con peso estacionario mantener aporte. **Otros parámetros a considerar:** Los pacientes con falla renal deben ser manejados con perdidas insensibles mas diuresis, menos agua endógena (10 ml/k/día) - Sugieren aumentar aporte: o Diuresis <0.5 ml/kg/h en últimas 8 hr. o Natremia >150 mEq/l o Densidad urinaria >1008 en <1000 g o >1010 en >1000 g - Sugieren restringir aporte: o Natremia < 130 meq/l **Electrolitos (Na^+ y K^+)** - Día 2: 1-2 meq/kg/día - Día 3: 2-3 meq/kg/día - En el <1000 g se posterga el aporte de electrolitos hasta el 3° día, tomando en consideración las cifras del sodio plasmático que se vayan obteniendo, recomendándose su aporte cuando el Na sea <145 meq/l. Durante los primeros 2° a 4° días de vida, los requerimientos de sodio son bajos, por lo tanto si existe hiponatremia es por exceso de agua. En caso de hipernatremia se debe a deshidratación o exceso de aporte de sodio. La hipercalemia es frecuente en los RN de muy bajo peso y puede ser no oligúrica, en este caso se debe a una disminución en la excreción tubular y/o acidosis.

	Monitorización de la hidratación: - Peso c/8 -12 - 24 hr. - Diuresis c/8 hr. - Balance (ingresos-egresos) c/8-12-24 hr. - Glucosuria. - Densidad urinaria. - Presión arterial c/1-24 hr. - Electrolitos plasmáticos c/24 hr mientras esté con aporte IV exclusivo, o hasta corrección si han estado alterados. - Electrolitos urinarios: si los electrolitos séricos están alterados. **Balance adecuado semana 1:** - Orina: 2-3 ml/kg/hora. - D.U.: 1008-1012 - Pérdida de peso: 5% en RNT y 12-15% en RNP. - Electrolitos séricos: normales - Bruscos cambios en el peso se deben a ganancia o pérdida de agua. Reevaluar el peso si los cambios son excesivos. - Diuresis: volúmenes normales son de 2 a 4 ml/kg/hora; fuera de estos rangos pueden indicar sobre o deshidratación. Se considera oliguria < 1 ml/kg/hora. - La natremia y la densidad urinaria ayudan a interpretar estados de hidratación.
Desenlaces	- Ductus arterioso persistente - Enterocolitis necrosante - Displasia bronocpulmonar - Hemorragia intracraneana
Otros riesgos, costos	El manejo inadecuado de liquidos y electrolitos durante la primera semana puede desencadenar: - Deshidratación, - Hiponatremia/Hipernatremia - Hipopotasemia/Hiperpotasemia - Edema pulmonar
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: nutrición con leche materna Desenlaces: Ductus arterioso persistente, enterocolitis necrosante, displasia bronocpulmonar, hemorragia intracraneana Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	Dado que no encontraron guías de práctica clínica que respondieran la pregunta de interés, se procedió a hacer una búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 21					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados
Cochrane			Incepción-2012		
PubMed			Incepción-2012		
EMBASE			Incepcion-2012		

Pregunta clínica 22

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros cuales son los requerimientos de Calcio, Fósforo y Vitamina D que se asocian con una menor incidencia de osteopenia de la prematuridad?	
Tópico	Requerimientos de calcio, fósforo, suplementación y osteopenia de la prematuridad
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite; personal de enfermería y nutricionista que participan en los cuidados; cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro.
Escenario	Niveles 1, 2, 3 y 4 de complejidad de atención, unidad de recién nacidos (cuidado intensivo, intermedio y básico), consulta externa y programa madre canguro.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros. Subgrupos: - Neonatos de muy bajo peso al nacer (<1500 g)
Alternativas identificadas	- Alimentación del recién nacidos prematuro de muy bajo peso al nacer con leche materna fortificada versus leche materna no fortificada versus leche artificial - Alimentación del recién nacido prematuro de más de 1500 gr al nacer con leche materna fortificada versus leche materna no fortificada versus leche artificial - Alimentación del recién nacidos prematuro de muy bajo peso al nacer con leche materna o artificial con un suplemento oral de calcio - Alimentación del recién nacidos prematuro de más de 1500gr al nacer con leche materna o artificial con un suplemento oral de calcio - Administración de un suplemento de vitamina D
Desenlaces	- Mineralización ósea normal para un recién nacido - Signos clínicos de raquitismo - Desmineralización generalizada - Fracturas de costillas o de huesos largos. - Frecuencia de DBP y disminución del tiempo para el destete - Taza de lactancia materna a 40 semanas y 3 meses - Crecimiento somático en peso talla y peso a 40 semanas de edad gestacional
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Intolerancia gastrointestinal a los aportes suministrados de calcio, fosforo y vitamina D tanto vía oral como enteral. - Costos que genera el manejo de las manifestaciones graves y complicaciones de la osteopenia.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión:

	Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: suplementación de calcio, fósforo y/o vitamina D Desenlaces: Mineralización ósea normal para un recién nacido, signos clínicos de raquitismo, desmineralización generalizada, fracturas de costillas o de huesos largos, frecuencia de DBP y disminución del tiempo para el destete, taza de lactancia materna a 40 semanas y 3 meses, crecimiento somático en peso talla y peso a 40 semanas de edad gestacional Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	Dado que no se encontraron guías de adecuada calidad relevantes a la pregunta, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE. Se identificaron cuatro revisiones de la literatura, dos se excluyeron por tratarse de revisiones narrativas y solo dos fueron revisiones sistemáticas de la literatura que abordaron los tópicos a estudio.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 22					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
PubMed	systematic[sb] AND ("Infant, -Newborn"[All Fields] AND "Calcium"[All Fields] OR "Phosphorus, -Dietary"[All Fields])	Revisiones sistemáticas	Incepción-2012	4/12	2/4
PubMed	Dietary Supplements AND Milk,Human AND Infant,Newborn AND (Calcium OR Phosphorus)	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepción-2012	2/5	0/2
PubMed	Food, Fortified AND Milk, Human AND (Infant, Newborn OR Infant, Premature)	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepcion-2012	5/28	2/5

Pregunta clínica 23 y 24

Pregunta: ¿Qué estrategias farmacológicas han demostrado mayor eficacia y seguridad en la disminución en el dolor, durante los procedimientos invasivos en recién nacidos prematuros? ¿Qué estrategias no farmacológicas han demostrado una disminución en el dolor, durante los procedimientos invasivos y/o dolorosos en recién nacidos prematuros?	
Tópico	Manejo del dolor en procedimientos dolorosos o molestos.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite; personal de enfermería y nutricionista que participan en los cuidados; cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros
Alternativas identificadas	- Estrategias no farmacológicas: contención, posición canguro, sacarosa, amamantamiento - Estrategias farmacológicas: analgésicos tópicos locales, analgésicos sistémicos, opioides
Desenlaces	- Frecuencia cardiaca - Frecuencia respiratoria - Saturación de oxígeno - Calidad de sueño - Duración del llanto - Neurodesarrollo
Otros riesgos, costos	Costos de los analgésicos y entrenamiento del personal en las estrategias propuestas
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica se encontraron tres guías que podían responder las preguntas. La primera, "Guías de práctica clínica basadas en evidencia para la óptima utilización del método madre canguro de cuidados del recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer" desarrollada por la fundación Canguro y el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. La segunda, "Non-pharmacologic management of procedure-related pain in the breastfeeding infant", la cual obtuvo una baja puntuación en el rigor metodológico por lo que no se tuvo en cuenta. Po último, la guía "Good practice in postoperative and procedural pain management) desarrollada por la "Association of Paediatric Anaesthetists" fue incluida para responder la pregunta de estrategias farmacológicas.	
Actualización de evidencia	Para obtener información actualizada que respondiera las preguntas de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: estrategias no farmacológicas y farmacológicas para el manejo de dolor.

	Desenlaces: Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, calidad de sueño, duración del llanto, neurodesarrollo Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	Dado que la guía identificada y analizada no presentó evidencia referente a las demás estrategias seleccionadas, y que los datos presentados para el método canguro debían ser actualizados, se procedió a realizar la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura en MEDLINE. Se identificaron ocho revisiones sistemáticas de la literatura que abordaban los tópicos a estudio
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 23 y 24					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
PubMed	"infant, premature"[MeSH Terms] AND "pain"[MeSH Terms]	Revisiones sistemáticas	Incepción-Marzo 2012	6/22	4/6
	(((((infant, newborn[MeSH Terms]) OR preterm infant) OR preterm newborn) AND (acute pain[MeSH Terms]) OR painful procedure) AND (analgesia) OR analgesia[MeSH Terms]) AND blood sampling	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepción-Marzo 2012	2/10	0/2
	(((((infant, newborn[MeSH Terms]) OR preterm infant) OR preterm newborn) AND (acute pain[MeSH Terms]) OR painful procedure) AND (analgesia) OR analgesia[MeSH Terms]) AND lumbar puncture[MeSH Terms]	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepción-Marzo 2012	0/0	0/0
	(((((infant, newborn[MeSH Terms]) OR preterm infant) OR preterm newborn) AND (acute pain[MeSH Terms]) OR painful procedure) AND (analgesia) OR analgesia[MeSH Terms]) AND mechanical ventilation[MeSH Terms]	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepción-Marzo 2012	0/2	0/0
	(((((infant, newborn[MeSH Terms]) OR preterm infant) OR preterm newborn) AND (acute pain[MeSH Terms]) OR painful procedure) AND	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepción-Marzo 2012	0/1	0/0

	(analgesia) OR analgesia[MeSH Terms]) AND retinopathy of prematurity[MeSH Terms]				
Medline	"infant, premature"[MeSH Terms] AND "pain"[MeSH Terms]	Revisiones sistemáticas		8/22	8/8
	"infant, premature"[MeSH Terms] AND "pain"[MeSH Terms]	Experimentos clinicos aleatorizados		1/9	1/1
	Infant-premature (MeSH) AND Breast Feeding (MeSH) AND Pain (MeSH)	Experimentos clinicos aleatorizados		0/0	0/0
	Infant-premature (MeSH) AND Sucrose (MeSH) AND Pain (MeSH)	Experimentos clinicos aleatorizados		0/0	0/0

Pregunta clínica 25

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros la introducción del Método Madre Canguro comparado con la no implementación de este se asocia con beneficios para el recién nacido?	
Tópico	Macro y microambiente del prematuro: "Developmental Care" y Método Madre canguro intrahospitalario.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, la enfermera y que participan en los cuidados.
Escenario	Unidad neonatal, prematuros estabilizados que sea en post parto, en alojamiento conjunto, en unidad de cuidados intensivos o en unidades de cuidados intermedios.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros
Alternativas identificadas	- Prematuros estabilizados a los cuales se inicia el MMC tan pronto como se puede hasta cumplir los criterios de elegibilidad para un programa madre canguro ambulatorio y lograr una salida precoz en posición canguro. - Prematuros estabilizados que se hacen engordar en una unidad mínima hasta que lograr un peso adecuado según el protocolo de la unidad neonatal y una regulación térmica que le permiten la salida en casa sin MMC. - Prematuros estabilizados que se manejan en incubadora hasta que cumplen los criterios de elegibilidad para un programa madre canguro ambulatorio al cual se manda sin preparación intrahospitalaria previa antes de la salida. - Prematuros estables en post parto que se quedan con su madre en posición canguro. - Prematuros estables pretérmino tardío (35 o 36 semanas) que se quedan con su madre en postparto vestidos al lado de la madre.
Desenlaces	- Mortalidad - Calidad del sueño del niño prematuro estabilizado en posición canguro versus en incubadora. - Duración y cantidad producida de leche materna de la madre quien carga su recién nacido prematuro versus la que no carga su bebe en posición canguro. - Reducción de la estancia hospitalaria. - Reducción de las infecciones nosocomiales. - Reducción del dolor en los procedimientos dolorosos en los niños cargados en posición canguro durante el procedimiento versus los niños no cargados. - Menos ansiedad y depresión post parto en las madres que pueden cargar su recién nacido prematuro en posición canguro versus las que no pueden cargarlo. - Mejor sentimiento de competencia y mas satisfacción de los padres que cargan su bebe prematuro en posición canguro en la unidad neonatal en relación con los padres que no cargan.
Otros riesgos, efectos adversos y costos	
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: A partir del proceso de búsqueda sistemática, evaluación y análisis de contenido de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y objetivos de nuestra guía (ver anexo búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de responder la pregunta clínica a partir de una adaptación de las recomendaciones de la guía "Guías de práctica clínica basadas en evidencia para la óptima utilización del método madre canguro de cuidados del	

recién nacido pretérmino y/o de bajo peso al nacer" desarrollada por la fundación Canguro y el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.	
Búsqueda de actualización	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura para identificar estudios que actualizaran la búsqueda de evidencia realizada por la guía fuente ("Guía fundación canguro") que identificó las publicaciones relevantes hasta el 2006. Criterios de inclusión y exclusión: Población: Neonatos prematuros (definidos como menores de 37 semanas) que se consideren candidatos para la terapia Intervención: Método Madre Canguro (MMC) definido como la presencia simultanea de al menos los dos siguientes 1. Posición canguro o contacto piel a piel entre una madre o padre y su recién nacido. 2. Lactancia materna exclusiva o casi exclusiva Comparación: Comparación del método contra manejo convencional, en incubadora o en una unidad mínima, hasta lograr un peso adecuado. Desenlace Como se menciono previamente las revisiones para ser tenidas en cuenta deberían evaluar al menos uno de los siguientes desenlaces considerados como críticos: Mortalidad, duración y cantidad producida de leche materna de la madre, estancia hospitalaria e incidencia de infecciones nosocomiales. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron seis revisiones sistemáticas, de las cuales dos se excluyeron por ser revisiones narrativas. No se encontraron experimentos clínicos aleatorizados de buena calidad y que cumplieran los criterios de inclusión.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 25					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
PubMed	systematic[sb] AND ("infant, premature"[MeSH Terms] AND macropodidae"[MeSH Terms] OR "macropodidae" [All Fields] OR "kangaroo" [All Fields]))	Revisiones sistemáticas	Incepción-febrero 2012	7/10	6/7
PubMed	("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant mortality"[MeSH Terms]) AND("Kangaroo mother care" OR "kangaroo mother method" OR "kangaroo care" OR " skin to skin contact " OR "skin to skin care")	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepción-febrero 2012	0/7	0/0

Pregunta clínica 26

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros la introducción del programa "*Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program"* (NIDCAP) comparado con la no implementación de este se asocia con beneficios a corto y largo plazo para el recién nacido?	
Tópico	Macro y microambiente del prematuro: "Developmental Care" y Método Madre canguro intrahospitalario.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, la enfermera y nutricionista que participan en los cuidados, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los recién nacidos prematuros
Alternativas identificadas	• URN con cuidados centrados en el personal de salud: entradas de padres limitados, información sobre el niño dada en reporte preciso y limitado, manipulación del niño limitada • Unidad con horarios abiertos pero sin protocolo que permiten la participación de los padres a los cuidados de su hijo prematuro
Desenlaces	• Satisfacción de los padres • Menos ansiedad de los padres • Mas lactancia materna • Menos estancia hospitalaria • Mas ganancia de peso • Mejor neurodesarrollo
Otros riesgos, costos	• Organización de la URN para que los padres puedan quedarse las 24 horas (camas, sillas, duchas, sala común) • Formación del personal de salud y de los padres a los cuidados humanizados del RN prematuro
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad

	gestacional) Exposición: Evaluar al menos una de las siguientes intervenciones. 1. NIDCAP o programa "Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program" , definido como la presencia simultanea de los tres siguientes : a. Presencia de al menos un especialista en el programa NIDCAP, que evalúe la tolerancia del recién nacido al ambiente y a las actividades del cuidador. b. Generación de una serie de medidas para el cuidado y manipulación del recién nacido basado en la lectura del comportamiento del neonato. c. Creación de un ambiente con un nivel controlado de luz y sonido. Cabe aclarar que se excluyeron estudios en los que se incluyo el método madre canguro, como parte de las intervenciones del método NIDCAP, considerando que era imposible individualizar los efectos del cada una de las intervenciones, y que el efecto del método canguro por si solo ya fue evaluado en la pregunta 29. 2. Aplicación, de forma aislada, de medidas para controlar el macro ambiente del neonato (luz y ruido). Desenlaces: Satisfacción de los padres, menos ansiedad de los padres, más lactancia materna, menor estancia hospitalaria, más ganancia de peso, mejor neurodesarrollo Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de la evidencia, se preseleccionaron tres metaanálisis, de los cuales se excluyeron dos por limitaciones metodológicas. Se seleccionó una revisión actualizada hasta el 2006. Como parte de la actualización, se preseleccionaron siete estudios, que evaluaron el desenlace de estancia hospitalaria; ocho que evaluaron la ganancia de peso del recién nacido y siete el neurodesarrollo. De todos estos se excluyeron 12 por limitaciones metodológicas. La revisión seleccionada no evaluó la calidad de sueño de los recién nacidos, por lo que se hizo una búsqueda de estudios clínicos que evaluaran este desenlace y se obtuvieron únicamente dos estudios que al ser evaluados presentaron baja calidad metodológica.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 29					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
	systematic[sb] AND NIDCAP	Revisiones sistemáticas	Incepción-Abril 2012	7/12	3/7
	(Infant, Premature OR Infant, newborn) AND (NIDCAP OR	Experimentos clínicos aleatorizados	Incepción-Abril 2012	8/104	8/8

PubMed	Developmental Disabilities [prevention & control] OR Environment, Controlled)	Fecha: Enero 2006 – Abril 2012			
	(Infant, Premature OR Infant, newborn) AND (NIDCAP OR Developmental Disabilities [prevention & control]) AND sleep	Experimentos clínicos aleatorizados Fecha: Enero 2006 – Abril 2012	Incepción-Abril 2012	2/4	2/2

Preguntas clínicas 27- 29

Preguntas: ¿En recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP, la realización de ecocardiograma en las primeras 24 horas, representa una disminución en la morbi-mortalidad a corto plazo? ¿En recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP, el cierre profiláctico, se asocia con menos complicaciones cuando se compara con el cierre terapéutico? ¿En recién nacidos prematuros con diagnósticos de DAP el cierre farmacológico con ibuprofeno comparado con indometacina se asocia mayor respuesta terapéutica y con menos complicaciones?	
Tópico	Medidas generales de prevención e identificación de la Hipertensión Pulmonar Persistente. Detección, diagnóstico, prevención y manejo del ducto arterioso persistente (DAP) en el prematuro hospitalizado (excluye asociación con otras anomalías).
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, las enfermeras que participan en los cuidados hospitalarios del prematuro, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los prematuros. En especial los menores de 1500g y/o menores de 32 semanas. Subgrupos: - Pretérminos menores de 1500 g y/ o 32 semanas. - Pretérminos extremos menores de 1000 g y 28 semanas. - Pretérminos mayores de 30 semanas y 1500g, pero menores de 34 semanas. - Pretérminos con DAP sin evidencia de repercusión hemodinámica. - Pretérminos con DAP y evidencia de repercusión hemodinámica.
Alternativas identificadas	- Ecocardiograma durante las primeras 24 horas de vida vs posterior a las 72 horas de vida - Cierre farmacológico de DAP profiláctico vs terapéutico. - Cierre farmacológico de DAP con Indometacina vs Ibuprofeno - Cierre farmacológico de DAP con Ibuprofeno EV vs oral - Cierre farmacológico de DAP temprano (primeras 72 horas de vida) vs diferido.
Desenlaces	Primarios - Disminución en mortalidad para prematuros con cierre de DAP - Disminución de frecuencia de edema y hemorragia pulmonar. - Disminución de frecuencia de Hemorragia Intraventricular. - Disminución en frecuencia de Enterocolitis Necrosante. Secundarios: - Incidencia de Displasia Broncopulmonar. - Incidencia de retinopatía de la prematurez. - Incidencia de retraso de desarrollo psicomotor y parálisis cerebral.
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Incidencia de falla renal. - Incidencia de perforación gastrointestinal. - Incidencia de Hipertensión Pulmonar. - Costo de tratamiento con Indometacina endovenosa, costo de tratamiento

	con Ibuprofeno endovenoso.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés. Aca se encontró una guía "*Consensus on timing of intervention for common congenital heart disease*." Desarrollada por el grupo de manejo de enfermedades congénitas en India. Pero no se uso por que no paso AGREE (mala metodología). Hay que dejar informado esto?? O no hay necesidad y ya queda claro con la explicación previa?????	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: - Realización de ecocardiograma en las primeras 24 horas - Cierre profiláctico de DAP con xantinas - Cierre farmacológico de DAP con ibuprofeno e indometacina - Tratamiento dirijido para DAP con ibuprofeno e indometacina Desenlaces: Disminución en mortalidad para prematuros con cierre de DAP, disminución de frecuencia de edema y hemorragia pulmonar, disminución de frecuencia de hemorragia intraventricular, disminución en frecuencia de enterocolitis necrosante. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron nueve revisiones sistemáticas. De estas tres hacían referencia al manejo profiláctico, cuatro al cierre terapéutico del DAP y dos al tratamiento dirigido para el DAP sin repercusión hemodinámica. -De las tres que evaluaron el cierre profiláctico; una evaluaba el uso de ibuprofeno y dos el uso de indometacina. Se seleccionó, la que utilizó ibuprofeno y la más actualizada que utilizó indometacina; las dos evaluaron los desenlaces más críticos y efectos adversos de estos medicamentos. En la actualización los metaanálisis no se encontraron nuevos estudios clínicos aleatorizados que evaluaran las intervenciones y que fueran de buena calidad. - Se seleccionaron las dos revisiones que evaluaron el tratamiento dirigido del DAP sin repercusión hemodinámica. Una de ellas comparó el uso de ibuprofeno contra placebo y la otra el uso de indometacina versus placebo. En la actualización de la primera se encontró solo un estudio de cohorte, razón por la que fue excluido. Para la actualización de la segunda RSL, se identificaron 3 estudios que no evaluaron los desenlaces de interés y fue excluido. Tampoco se encontraron estudios que evaluaran la realización de ecocardiograma en las primeras 24 horas comparado con las primeras 72 horas con tratamiento dirigido con ibuprofeno o indometacina. - De los cuatro metaanálisis que evaluaron el cierre terapéutico; tres evaluaron el uso de ibuprofeno IV contra indometacina IV, mientras que la otra evaluó ibuprofeno oral versus indometacina IV. De las tres primeras, se excluyeron las dos revisiones

	menos recientes.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica 27- 29					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
Pub Med	systematic[sb] AND ("infant, premature"[MeSH Terms] AND "ductus arteriosus"[MeSH Terms] OR ductus arteriosus[Text Word]	Revisiones sistemáticas	Incepción – Febrero 2012	13/142	9/13
	('Ibuprofen' [Mesh] OR ibuprofen) AND ('Ductus Arteriosus, Patent' [Mesh] OR 'ductus arteriosus' OR PDA) AND ('Infant, Newborn' [Mesh] OR neonate * OR newborn * OR infant *).	Experimentos clínicos aleatorizados	Abril 2011 – Abril 2012	0/14	0/0
	(indomethacin OR indometacin) AND ('Ductus Arteriosus, Patent' [Mesh] OR 'ductus arteriosus' OR PDA) AND ('Infant, Newborn' [Mesh] OR neonate * OR newborn * OR infant *)	Experimentos clínicos aleatorizados	Mayo 2010- Abril 2012	0/52	0/0
	('Ibuprofen' [Mesh] OR ibuprofen) AND ('Ductus Arteriosus, Patent' [Mesh] OR 'ductus arteriosus' OR PDA) AND ('Infant, Newborn' [Mesh] OR neonate * OR newborn * OR infant *).	Experimentos clínicos aleatorizados	Febrero 2010 – Abril 2012	1/40	0/1
	(indomethacin OR indometacin) AND ('Ductus Arteriosus, Patent' [Mesh] OR 'ductus arteriosus' OR PDA) AND ('Infant, Newborn' [Mesh].	Experimentos clinicos aleatorizados	Septiembre 2002 - Abril 2012	3/264	0/3
	infant, newborn AND ductus arteriosus, patent AND, indomethacin OR ibuprofen OR cyclooxygenase inhibitors AND randomized controlled trial (RCT).	Experimentos clínicos aleatorizados	Agosto 2008 – Marzo 2012	0/12	0/0
	('Ibuprofen' [Mesh] OR ibuprofen) AND ('Ductus Arteriosus, Patent' [Mesh] OR 'ductus arteriosus' OR PDA) AND ('Infant, Newborn' [Mesh] OR neonate * OR newborn * OR infant *).	Experimentos clínicos aleatorizados	Noviembre 2010 – Marzo 2012	1/16	0/1

Preguntas clínicas 30 y 31

Preguntas: ¿Cuáles son los factores de riesgos que predicen de manera adecuada la aparición de retinopatía de la prematuridad en recién nacidos prematuros? ¿Cuales pacientes y a qué edad (gestacional, cronológica) deben someterse a un tamizaje sistemático para detección de retinopatía de la prematuridad?	
Tópico	Factores de riesgo y prevención de la retinopatía de la prematuridad. Tamizado y criterios de remisión a oftalmología.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, las enfermeras que participan en los cuidados hospitalarios del prematuro, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3 de complejidad de atención.
Población Diana	Todos los prematuros. Subgrupos: - Recién nacido pretérmino ≤ 32 semanas de edad gestacional - Recién nacido pretérmino ≤ 1800g al nacer - Recién nacido pretérmino > 32 semanas
Alternativas identificadas	- Tamizaje oftalmológico a todo recién nacido pretérmino menor o igual a 1800 gramos y menor de 31 semanas de edad gestacional al cumplir 31 semanas de edad gestacional corregida - Tamizaje a todo recién nacido pretérmino con EG > 31semanas en las primeras dos semanas de vida o antes de ser dado de alta. - Tamizaje en recién nacidos con peso al nacer entre 1800 gramos y 2000 gramos con factores de riesgo (ventilación mecánica, en oxigenoterapia, infección, desnutrición, hemorragia intracraneana, leucomalacia periventricular e hipoxia). - Tamizaje en recién nacidos con peso > 2000 gramos a criterio del neonatólogo y de acuerdo a factores de riesgo asociados.
Desenlaces	- Detección temprana de pacientes en riesgo de desarrollar retinopatía de la prematurez - Seguimiento de la evolución de la retinopatía de la prematurez con el fin de ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno - Evitar la discapacidad por disminución de agudeza visual y ceguera secundarias
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- La fotocoagulación con láser se realiza para detener la proliferación de los vasos anormales antes que causen el desprendimiento de la retina. El haz de láser alcanza la retina avascular a través de la pupila, por lo que la lesión de la esclera y tejidos circundantes es mínima. Los efectos adversos del láser son menores que con crioterapia. - Evitar los costos que genera la discapacidad por ceguera secundaria a un diagnóstico y tratamiento tardíos.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	

Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: Desenlaces: Detección temprana de pacientes en riesgo de desarrollar retinopatía de la prematurez, seguimiento de la evolución de la retinopatía de la prematurez con el fin de ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno, evitar la discapacidad por disminución de agudeza visual y ceguera secundarias Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron nueve revisiones sistemáticas. De estas tres hacían referencia al manejo profiláctico, cuatro al cierre terapéutico del DAP y dos al tratamiento dirigido para el DAP sin repercusión hemodinámica.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Preguntas clínicas 33 y 34					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
			Incepcion-Marzo 2012	/	/
PubMed			Incepcion-Marzo 2012	/	/
EMBASE			Incepcion-Marzo 2012	/	/

Preguntas clínicas 32- 34

Preguntas: 32. ¿Cuáles medidas han sido propuestas para la prevención de la anemia temprana de la prematuridad (entre las semanas 2 y 8 de vida extrauterina) y la disminución del número de transfusiones? 33. En prematuros con riesgo de anemia temprana de la prematuridad en quienes no esté indicado la expansión aguda de la volemia o el manejo de anemia aguda severa, o exanguíneo-transfusión (candidatos a transfusiones con volúmenes bajos -10-20 ml/Kg), ¿el uso de eritropoyetina recombinante (rEPO) temprana (iniciado antes de 8 días) es efectivo y seguro para prevenir anemia temprana de la prematuridad o para disminuir el número de transfusiones, el volumen total transfundido y la exposición a múltiples donantes? 34. En prematuros con riesgo de anemia temprana de la prematuridad en quienes no esté indicado la expansión aguda de la volemia o el manejo de anemia aguda severa, o exanguíneo-transfusión (candidatos a transfusiones con volúmenes bajos -10-20 ml/Kg), bien sea que hayan o no requerido transfusiones previas, la administración tardía de r-EPO (después de 8 días de edad), es efectiva y segura para disminuir el número de transfusiones tardías (alrededor del mes de edad), el volumen total transfundido y la exposición a múltiples donantes relacionadas con transfusiones tardías? En caso de ser efectivo y seguro, ¿cual es la dosis óptima, la vía de administración y las subpoblaciones que más se benefician del uso de rEPO temprana o tardía?	
Tópico	Anemia de la prematuridad: hierro, transfusiones, eritropoyetina (EPO), diagnóstico.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: Médicos pediatras, neonatólogos, perinatólogos y médico en formación que manejan pacientes pretérmino, los cuales tienen riesgo de presentar anemia temprana "fisiológica" de la prematurez.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 2 y 3 de complejidad de atención, incluyendo programas ambulatorios como Programa Madre Canguro
Población Diana	Todos los prematuros. Subgrupos: - Recién nacidos pretermino hospitalizados en una unidad de recién nacidos - Recién nacidos pretermino con antecedente de transfusión de sangre que salen a un programa de seguimiento como un programa madre canguro
Alternativas identificadas	- No intervenir - Retardar el pinzamiento del cordón a 60seg - Disminuir el número de exámenes y agrupar las solicitudes (punto de buena práctica) - Uso de micro métodos en el laboratorio - Llevar un registro de extracción sanguínea. - Utilización de monitoreo no invasivo - Administración de hierro - Autotransfusiones con sangre extraída de la propia placenta, que se fracciona y conserva. - Administración de EPO temprano preventivo(< a 8 días) - Administración de EPO tardío preventivo (> a 8 días) - Administración de EPO tardío terapéutico (> a 8 días) - Administración EPO vía IV en manejo hospitalario versus vía Subcutánea 3 inyecciones semanales: 250 UI/Kg por 4 a 6 semanas o 350 UI/Kg por 3 semanas
Desenlaces	- Menos episodios de anemias intrahospitalarios o en seguimiento - Menos transfusiones de sangre intrahospitalarias o en seguimiento - Mejor ganancia de peso - Menor estancia hospitalaria

	- Menos complicaciones ligadas a las transfusiones de sangre (Anafilaxia, CMV, Hep.....) - Destete mas rápido de una oxigenodependencia - Morbilidad por anemia (ver síntomas y signos atribuidos a anemia - Mortalidad por todas las causas, neonatal. - Crecimiento y desarrollo en el corto y mediano plazo. - Prevención o disminución de la exposición a donantes.
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Incremento en el número de plaquetas - Retinopatía del prematuro - Angiogénesis a nivel cerebral - Consultas generadas, evitadas. - Aumento de los costos (EPO: Ampolla de 10 ml: $483.88) (Roche) - Satisfacción materna
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: estrategias para minimizar la pérdida de sangre, transfusiones, rEPO Desenlaces: Menos episodios de anemias intrahospitalarios o en seguimiento, menos transfusiones de sangre intrahospitalarias o en seguimiento, mejor ganancia de peso , menor estancia hospitalaria, menos complicaciones ligadas a las transfusiones de sangre (Anafilaxia, CMV, Hep.....), destete mas rápido de una oxigenodependencia, morbilidad por anemia (ver síntomas y signos atribuidos a anemia, mortalidad por todas las causas, neonatal, crecimiento y desarrollo en el corto y mediano plazo. Prevención o disminución de la exposición a donantes. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Preguntas clínicas 32- 34					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
PubMed	("Infant, Premature"[Mesh]) AND "Anemia"[Mesh] Limits: only items with abstracts, Humans, Practice Guideline	guias	Incepcion-Marzo 2012	2/2	0/2
EMBASE	#1.10 'practice guidelines' AND #1.3 AND #1.9 #1.9 #1.4 OR #1.5 OR #1.6 OR #1.7 OR #1.8 #1.8 'umbilical'/syn AND cord AND clamping AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #1.7 'blood autotransfusion'/syn AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #1.6 'alpha tocopherol'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #1.5 'erythropoietin'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #1.4 'iron therapy'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #1.3 #1.1 AND #1.2 #1.2 'anemia'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #1.1 'prematurity'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py		Incepcion-Marzo 2012	1/14	0/1
Cochrane central	Infant, preterm (MeSH) AND Anemia (MeSH)	Cochrane Reviews	Incepcion-Marzo 2012	3/3	0/3
Embase (incluye medline)	#3.34 #3.23 AND #3.33 #3.33 #3.26 AND #3.32 #3.32 #3.27 OR #3.28 OR #3.29 OR #3.30 OR #3.31 #3.31 'umbilical'/syn AND cord AND clamping AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #3.30 'blood autotransfusion'/syn AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py	Revisiones sistemáticas (sensible)	Incepcion-Marzo 2012	4/4	0/4

	#3.29 'alpha tocopherol'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #3.28 'erythropoietin'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #3.27 'iron therapy'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #3.26 #3.24 AND #3.25 #3.25 'anemia'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #3.24 'prematurity'/exp AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2000-2012]/py #3.23 #3.4 OR #3.9 OR #3.15 OR #3.22 AND [1974-2012]/py #3.22 #3.21 NOT ([animals]/lim NOT ([animals]/lim AND [humans]/lim)) AND [1974-2012]/py #3.21 #3.20 NOT [letter]/lim AND [1974-2012]/py #3.20 #3.19 NOT [editorial]/lim AND [1974-2012]/py #3.19 #3.18 AND [review]/lim AND [1974-2012]/py #3.18 #3.16 OR #3.17 AND [1974-2012]/py #3.17 'selection criteria':ab AND [1974-2012]/py #3.16 'data extraction':ab AND [1974-2012]/py #3.15 #3.10 OR #3.11 OR #3.12 OR #3.13 OR #3.14 AND [1974-2012]/py #3.14 (relevant NEXT/1 journal*):ab AND [1974-2012]/py #3.13 (manual NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #3.12 (hand NEXT/1 search*):ab AND [1974-2012]/py #3.11 bibliograph*:ab AND [1974-2012]/py #3.10 (reference NEXT/1 list*):ab AND [1974-2012]/py #3.9 #3.5 OR #3.6 OR #3.7 OR #3.8 AND [1974-2012]/py #3.8 psychlit:ab OR psyclit:ab AND [1974-2012]/py				

PREGUNTA CLÍNICA xxxx? Se incluirá de nuevo?? En la guía completa no está la pregunta

Pregunta: ¿En recién nacidos prematuros en periodo de crecimiento estable, el protocolo de mínima manipulación comparado con monitorización continua ofrece beneficios y no aumenta el riesgo de complicaciones?	
Tópico	Monitorización fisiológica, bioquímica y ambiental del prematuro hospitalizado.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra, neonatólogo, perinatólogo o médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, las enfermeras que participan en los cuidados hospitalarios del prematuro, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 2 y 3 de complejidad de atención, incluyendo programas ambulatorios como Programa Madre Canguro
Población Diana	Todos los prematuros en periodo de crecimiento estable Subgrupos: - Edad gestacional: entre 37 y 34 semanas o de 32 a 34 semanas y menor de 32 semanas. - Peso: menor de 1000 gr, entre 1000 y 1500 gr, 1500 y 2500 gr.
Alternativas identificadas	- Monitorización "clásica": incubadora sin respeto del ciclo día, noche, ruidos y luz no controlados, no hay contención, manipulaciones independientes de parte de enfermería, medico, terapista, toma de muestras sanguínea, radiología.
Desenlaces	- Frecuencia de hemorragia intraventricular - Frecuencia de infecciones nosocomiales severas - Frecuencia de accidentes iatrogénicos (quemaduras, laceraciones) - Ganancia de peso - Estancia hospitalaria - Mejor neurodesarrollo
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Evaluar barreras como aceptabilidad del personal de salud por no estar manipulando al niño permanentemente y no tener “acceso” directo al paciente. - Costos de hospitalización - Riesgo de alteraciones graves o potencialmente letales no detectadas por “culpa” de la mínima manipulación: trastornos metabólicos e hidroelectrolíticos y ácido-básicos, anemia, apnea de la prematuridad (primaria) hipo o hiperoxia.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla).

	Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: pendiente Desenlaces: Frecuencia de hemorragia intraventricular, frecuencia de infecciones nosocomiales severas, frecuencia de accidentes iatrogénicos (quemaduras, laceraciones), ganancia de peso, estancia hospitalaria, mejor neurodesarrollo Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron nueve revisiones sistemáticas. De estas tres hacían referencia al manejo profiláctico, cuatro al cierre terapéutico del DAP y dos al tratamiento dirigido para el DAP sin repercusión hemodinámica.
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Pregunta clínica					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preseleccionados
Pub Med			Incepcion-Marzo 2012	/	/
			Incepcion-Marzo 2012	/	/
EMBASE			Incepcion-Marzo 2012	/	/

Pregunta clínica 35

Preguntas: ¿Cuáles son los criterios clínicos para considerar el egreso de un recién nacido prematuro que regula temperatura en posición canguro?	
Tópico	Alistamiento para el egreso y manejo ambulatorio del prematuro. Adaptación canguro y seguimiento de alto riesgo.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos y deciden en equipo de la salida del recién nacido de la unidad neonatal: pediatra o neonatólogo, médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, personal de enfermería y nutricionista que participan en los cuidados, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos consulta de seguimiento en Niveles 1, 2 y 3 de complejidad de atención.
Población diana	Todos los recién nacidos prematuros
Alternativas identificadas	- Salida en posición canguro en alojamiento canguro hasta que el niño sube de 15g por Kg por día y luego salida en casa con un seguimiento canguro hasta la edad de 40 semanas de edad gestacional (termino) - Salida en casa en posición canguro luego de un adaptación exitosa a la posición y la nutrición con una familia comprometida en seguir las reglas de un programa madre canguro - Hospitalización en una incubadora hasta llegar a las 37 semanas de edad gestacional (regulación térmica) y regular temperatura unos días en una cuna en la unidad neonatal - Hospitalización en una cuna independientemente de la regulación térmica con pobre ganancia de peso
Desenlaces	- Rehospitalización y estancia hospitalaria hasta las 40 semanas - Mortalidad entre la salida y las 40 semanas de edad gestacional - Rehospitalización por hipotermia, hipoglicemia y apnea entre la salida y las 40 semanas de edad gestacional - Deserción entre la salida y las 40 semanas - Maltrato y abandono entre la salida y las 40 semanas
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Riesgo de hipotermia y hipoglicemia si la posición canguro no es respetada
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al	

realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: Desenlaces: Rehospitalización y estancia hospitalaria hasta las 40 semanas, mortalidad entre la salida y las 40 semanas de edad gestacional, rehospitalización por hipotermia, hipoglicemia y apnea entre la salida y las 40 semanas de edad gestacional, deserción entre la salida y las 40 semanas, maltrato y abandono entre la salida y las 40 semanas Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	Consenso de expertos
Información adicional	Tablas de evidencia

Pregunta clínica 36

Pregunta: ¿Cuáles son las pruebas de mayor sensibilidad para realizar examen neurológico en recién nacidos prematuros hospitalizados?	
Tópico	Examen neurológico del recién nacido hospitalizado, Identificación de trastornos del tono, de trastornos en la inhibición del movimiento, de trastornos en la ejecución, vigilancia y postura.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra, neonatólogo, neurólogo pediatra o médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, las enfermeras que participan en los cuidados hospitalarios del prematuro, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 3y 4 de complejidad de atención, incluyendo programas ambulatorios como Programa Madre Canguro
Población Diana	Todos los prematuros. Subrupos: - Recién nacidos pre términos extremos - Recién nacidos pre términos - Recién nacidos cercanos al término
Alternativas identificadas	- Nada - Nada, y dar signos de alarma sobre alteración neurológica - Realizar Infanib - Prueba C.Amiel Tison - Test de desarrollo infantil Grifiths
Desenlaces	- Hipotonía global. - Hipotonía localizada a los músculos flexores. - Hipertonía de los músculos extensores de eje - Paresias (tetraparesia, hemiparesia, diplejía).
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Consultas generadas, evitadas.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Criterios de inclusión y exclusión:

	Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Desenlaces: hipotonía global, hipotonía localizada a los músculos flexores, hipertonía de los músculos extensores de eje, paresias (tetraparesia, hemiparesia, diplejía). Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	Consenso de expertos
Información adicional	

Pregunta clínica 37

Pregunta: ¿Cuál es el método más sensible de tamizaje neonatal auditivo para recién nacidos pretérmino?	
Tópico	Hipoacusia, emisiones otoacusticas, potenciales auditivos de estado estable, Potenciales cerebrales evocados auditivos automatizados
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra, neonatólogo, o médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, las enfermeras que participan en los cuidados hospitalarios del prematuro, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 2 y 3 de complejidad de atención, incluyendo programas ambulatorios como Programa Madre Canguro.
Población Diana	Todos los prematuros. Subgrupos: - Recién nacidos prematuros sin factores de riesgo. - Recién nacidos prematuros con factores de riesgo. - Recién nacidos prematuros que requieren *Rescreening* por evaluación inicial dudosa o alterada.

Alternativas identificadas	- Emisiones otoacústicas (EOA)
	  o Espontáneas:
	  o Evocadas pueden ser: estimulo-frecuencias (no utilizadas) y Transitorias (utilizadas)
	- Potenciales auditivos. PEAA O ABR o Potenciales cerebrales evocados auditivos que pueden ser automatizados (AABR)

Desenlaces	- Detección temprana de discapacidad auditiva conductiva o neurosensorial.
Otros riesgos, efectos adversos y costos	- No detección de pérdida de audición neurosensorial.
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: emisiones otoacústicas, potenciales evocados Desenlaces: detección temprana de discapacidad auditiva conductiva o

	neurosensorial. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	Ver GAI de detección de anomalías congénitas
Información adicional	

Preguntas clínicas 38- 39

Preguntas:	
¿En recién nacido prematuro el uso de palivizumab de manera profiláctica, comparado con no usarlo, disminuye la frecuencia y severidad de episodios de infecciones respiratorias por virus sincitial respiratorio (VRS) que este presenta? En el recién nacido prematuro en el cual está indicado el palivizumab ¿cuál es la mejor estrategia en la administración del medicamento (dosis, repetición de la dosis, periodo de epidemia o todo el año) para disminuir la frecuencia y la severidad de las infecciones respiratorias por VRS?	
Tópico	Eficacia de una inmunización pasiva contra la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en recién nacido de alto riesgo en Colombia con la administración de un anticuerpo monoclonal al inicio del pico epidémico de VRS. Definición de los grupos de alto riesgo eventualmente candidatos a recibir el anticuerpo y modalidad de administración.
Usuarios	En general va dirigido a quienes participen en el cuidado del prematuro en la Unidad de Recién nacidos: pediatra, neonatólogo, perinatólogo o médico en formación, que pueda estar a cargo del recién nacido prematuro y defina los procedimientos que este amerite, las enfermeras que participan en los cuidados hospitalarios del prematuro, cualquier otro especialista que realice intervención en el prematuro.
Escenario	Atención de prematuros durante su estancia en unidad de recién nacidos, nivel 2, 3 y 4 de complejidad de atención, incluyendo programas ambulatorios como Programa Madre Canguro
Población Diana	Recién nacido pretérmino o con enfermedad pulmonar crónica o con cardiopatía o imunodeprimidos según su edad cronológica al inicio del pico epidémico, su edad gestacional al nacer y la existencia de factores de riesgo en el hogar (cigarillo, hermanos o hermanas en guarderías o hacinamiento) Subgrupos: - Lactante prematuro - Lactante con EPC - Lactante con cardiopatía - Lactante con inmunosupresión - Mismos grupos según la edad gestacional al nacer y la edad al momento del inicio del pico epidémico y la existencia de factores de riesgo en el hogar (a definir)
Alternativas identificadas	- Administración profiláctica a todos los niños clasificados de alto riesgo independientemente del pico epidémico - Administración profiláctica a los niños de alto riesgo al inicio del pico epidémico - No administración a ningún niños de alto riesgo a ningún momento del año
Desenlaces	- Menos hospitalización por VSR - Hospitalización en UCI infección por VSR - Requerimiento de oxígeno secundario a infección por VSR - Episodios de sibilancias recurrentes en la infancia temprana como secuela de infección por VSR - Mortalidad secundaria a infección por VSR

Otros riesgos, efectos adversos y costos	- Reacción en el sitio de aplicación - Erupción cutánea - Fiebre - Síntomas gastrointestinales - Costo de la imunoprofilaxis 3 dosis - Costo de la imunoprofilaxis 5 dosis
Decisión sobre adaptación o desarrollo de Novo: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica que incluyeran recomendaciones con contenido basado en evidencia que respondiera nuestra pregunta de investigación (ver anexo de búsqueda y evaluación de GPC). Al realizar un análisis detallado de las guías fuente escogidas a partir de la calificación de la calidad metodológica no se encontró alguna recomendación relevante que incluyera información relacionada con la pregunta de interés.	
Búsqueda de evidencia	Para obtener información que pudiera responder la pregunta de investigación se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando los términos de indexación relevantes para la pregunta de interés en las principales bases de datos (ver tabla). Criterios de inclusión y exclusión: Población: Pacientes recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) Exposición: pendiente Desenlaces: Menos hospitalización por VSR, hospitalización en UCI infección por VSR, requerimiento de oxígeno secundario a infección por VSR, episodios de sibilancias, recurrentes en la infancia temprana como secuela de infección por VSR, mortalidad secundaria a infección por VSR. Tipos de estudio: Se incluirán en primera medida metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. En su ausencia serán considerados estudios de cohortes y estudios de casos y controles. No se incluyen estudios con idioma diferente de inglés, español, francés y alemán.
Selección de estudios	A partir de los resultados de la búsqueda de actualización de la evidencia, se preseleccionaron
Información adicional	

Estrategia de búsqueda. Preguntas clínicas 38- 39					
Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/preselecciona dos
PubMed			Incepcion-Marzo 2012	/	/
			Incepcion-Marzo 2012	/	/
EMBASE			Incepcion-Marzo 2012	/	/

Anexo perfiles de evidencia GRADE

Preguntas clínicas 1, 2, 3 y 4

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

REFERENCIA: Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.

Question: Should Corticosteroides vs Placebo o nada be used in Prevención de enfermedad de membrana hialina?
Bibliography: Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.

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 *Time frame is Inmediato*	
							With Placebo o nada	With Corticosteroides		Risk with Placebo o nada	Risk difference with Corticosteroides (95% CI)
Mortalidad neonatal (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Muerte clínica)											
3956 (18 studies) 28 days	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1] due to risk of bias	291/1968 (14.8%)	200/1988 (10.1%)	**RR 0.69** (0.58 to 0.81)	**15 per 100**	**5 fewer per 100** (from 3 fewer to 6 fewer)
Enfermedad de membrana hialina (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Dificultad respiratoria y cambios radiológicos)											
4038 (21 studies) 1 days	very serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[2] due to risk of bias	523/2008 (26%)	351/2030 (17.3%)	**RR 0.66** (0.59 to 0.73)	**26 EMH per 100**	**9 fewer EMH per 100** (from 7 fewer to 11 fewer)
Hemorragia intraventricular (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Ecografia transfontanelar)											
2872 (13 studies)	very serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[2] due to risk of bias	155/1427 (10.9%)	88/1445 (6.1%)	**RR 0.54** (0.43 to 0.69)	**11 HIV per 100**	**5 fewer HIV per 100** (from 3 fewer to 6 fewer)
Displasia Broncopulmonar (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Necesidad de O2 a los 28 días o las 36 semanas)											

818 (6 studies)	very serious[2]	very serious[3]	no serious indirectness	serious[4]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[2,3,4] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	50/405 (12.3%)	48/413 (11.6%)	**RR 0.86** (0.61 to 1.22)	**12 DBP per 100**	**2 fewer DBP per 100** (from 5 fewer to 3 more)

[1] Se incluyeron estudios cuasi-aleatorizados

[2] Aleatorización no reportada y no cegamiento

[3] Intervalos de confianza de los estudios no se superponen unos a otros

[4] Poco preciso

PREGUNTA:¿En pacientes gestantes con amenaza de parto pretérmino, 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?

REFERENCIA: Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006764. DOI:10.1002/14651858.CD006764.pub2.

Question: Should Dexametasona vs Betametasona be used in Amenaza de parto pretermino?

Bibliography: Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006764. DOI:10.1002/14651858.CD006764.pub2.

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 Betametasona	With Dexametasona		Risk with Betametasona	Risk difference with Dexametasona (95% CI)
Enfermedad de membrana hialina (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinica y radiografia)											
753 (5 studies)	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1] due to risk of bias	121/399 (30.3%)	122/354 (34.5%)	**RR 1.06** (0.88 to 1.27)	**30 EMH per 100**	**2 more EMH per 100** (from 4 fewer to 8 more)
Hemorragia intraventricular (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Ecografia transfontanelar)											
549 (4 studies)	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1] due to risk of bias	21/292 (7.2%)	9/257 (3.5%)	**RR 0.44** (0.21 to 0.92)	**7 HIV per 100**	**4 fewer HIV per 100** (from 1 fewer to 6 fewer)
Leucomalacia periventricular (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Neuroimágenes)											
703 (4 studies)	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1] due to risk of bias	5/373 (1.3%)	4/330 (1.2%)	**RR 0.83** (0.23 to 3.03)	**1 LPV per 100**	**0 fewer LPV per 100** (from 1 fewer to 3 more)

[1] No clara aleatorizacion y cegamiento

PREGUNTA: ¿En pacientes gestantes con amenaza de parto pretérmino, 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 alteraciones en el neurodesarrollo?

REFERENCIA: Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD003935.DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub3.

Question: Should Dosis repetidas de corticoesteroides vs Dosis única de corticoesteroides be used for Enfermedad de membrana hialina?

Bibliography: Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 6. Art. No.: CD003935.DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub3

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 Dosis única de corticoesteroides	**With Dosis repetidas de corticoesteroides**		**Risk with Dosis única de corticoesteroides**	**Risk difference with Dosis repetidas de corticoesteroides** (95% CI)
Enfermedad de membrana hialina (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clínica y radiografía)											
3206 (8 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	565/1603 (35.2%)	463/1603 (28.9%)	**RR 0.83** (0.75 to 0.91)	**35 EMH per 100**	**6 fewer EMH per 100** (from 3 fewer to 9 fewer)
Mortalidad neonatal (CRITICAL OUTCOME)											
2713 (7 studies)	no serious risk of bias	very serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2] due to inconsistency, imprecision	52/1361 (3.8%)	47/1352 (3.5%)	**RR 0.91** (0.62 to 1.34)	**4 per 100**	**0 fewer per 100** (from 1 fewer to 1 more)
Peso al nacer (CRITICAL OUTCOME; Better indicated by lower values)											
5626 (9 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	2806	2820	-	The mean peso al nacer in the control groups was **-75.79 gramos**	The mean peso al nacer in the intervention groups was **75.79 lower** (117.6 to 33.9 lower)
Circunferencia cefálica (CRITICAL OUTCOME; measured with: Metro; Better indicated by lower values)											

5467 (9 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	2806	2661	**-**	The mean circunferencia cefálica in the control groups was **-0.32 gramos**	The mean circunferencia cefálica in the intervention groups was **0.32 lower** (0.49 to 0.15 lower)
Desenlace serio compuesto (CRITICAL OUTCOME)											
5094 (7 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	519/2533 (20.5%)	438/2561 (17.1%)	**RR 0.84** (0.75 to 0.94)	**20 per 100**	**3 fewer per 100** (from 1 fewer to 5 fewer)

[1] Cuatro estudios a favor de las dosis repetidas y dos en contra

[2] Intervalo de confianza amplio

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

REFERENCIA: Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2

Question: Should Glucocorticoides vs No glucocorticoides be used for Embarazo menor de 26 semanas?
Bibliography: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Roberts D, Dalziel SR. Cochrane

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 No glucocorticoides	**With Glucocorticoides**		**Risk with No glucocorticoides**	**Risk difference with Glucocorticoides** (95% CI)
Enfermedad de membrana hialina (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinica y radiologica)											
24 (1 study)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	1/10 (10%)	4/14 (28.6%)	**RR 2.86** (0.37 to 21.87)	**10 EMH per 100**	**19 more EMH per 100** (from 6 fewer to 100 more)

[1] No hay reporte de si hubo datos completos de los resultados

[2] El intervalo de confianza es amplio

Question: Should Corticoesteroides antenatales vs No corticoesteroides antenatales be used for Embarazo 26 a 29.6 semanas? **Bibliography:** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Roberts D, Dalziel SR. Cochrane											
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 No corticoesteroides antenatales	**With Corticoesteroides antenatales**		**Risk with No corticoesteroides antenatales**	**Risk difference with Corticoesteroides antenatales** (95% CI)
Enfermedad de membrana hialina (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clínica y radiológica)											
242 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	50/113 (44.2%)	27/129 (20.9%)	**RR 0.49** (0.34 to 0.72)	**44 EMH per 100**	**23 fewer EMH per 100** (from 12 fewer to 29 fewer)

[1] No se reporta si hubo reporte completo de resultados

Question: Should Corticoesteroides antenatales vs No corticoesteroides antenatales be used for Embarazo 30 a 32.6 semanas? **Bibliography:** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Roberts D, Dalziel SR. Cochrane											
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 No corticoesteroides antenatales	**With Corticoesteroides antenatales**		**Risk with No corticoesteroides antenatales**	**Risk difference with Corticoesteroides antenatales** (95% CI)
Enfermedad de membrana hialina (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clínica y radiológica)											
361 (2 studies)	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE** due to risk of bias	43/175 (24.6%)	25/186 (13.4%)	**RR 0.56** (0.36 to 0.87)	**25 EMH per 100**	**11 fewer EMH per 100** (from 3 fewer to 16 fewer)

Question: Should Corticoesteroides antenatales vs No corticoesteroides antenatales be used for Embarazo de 33 a 34.6 semanas? **Bibliography:** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Roberts D, Dalziel SR. Cochrane											
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 No corticoesteroides antenatales	**With Corticoesteroides antenatales**		**Risk with No corticoesteroides antenatales**	**Risk difference with Corticoesteroides antenatales** (95% CI)
Enfermedad de membrana hialina (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clpinica y radiológica)											
434 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	34/222 (15.3%)	18/212 (8.5%)	**RR 0.53** (0.31 to 0.91)	**15 EMH per 100**	**7 fewer EMH per 100** (from 1 fewer to 11 fewer)

[1] No reportan si hubo informe completo de resultados

Question: Should Corticoesteroides antenatales vs No corticoesteroides antenatales be used for Embarazo de 35 a 36.6 semanas? **Bibliography:** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Roberts D, Dalziel SR. Cochrane											
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 No corticoesteroides antenatales	**With Corticoesteroides antenatales**		**Risk with No corticoesteroides antenatales**	**Risk difference with Corticoesteroides antenatales** (95% CI)
Enfermedad de membrana hialina (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clpinica y radiológica)											
189 (1 study)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	4/104 (3.8%)	2/85 (2.4%)	**RR 0.61** (0.11 to 3.26)	**4 EMH per 100**	**1 fewer EMH per 100** (from 3 fewer to 9 more)

[1] No hay reporte de resultados completos

[2] El intervalo de confianza es amplio

Preguntas clínicas 5, 6, 7,

PREGUNTA: ¿En recién nacidos pretérmino, la reanimación en sala de partos con aire ambiente comparado con oxígeno suplementario se asocia con igual éxito terapéutico y una menor proporción de complicaciones?

REFERENCIA: No evidence for superiority of air or oxygen for neonatal resuscitation: a meta-analysis. Joanne Guay, MD, Jean Lachapelle, MD. Can J Anesth/J Can Anesth (2011) 58:1075–1082.

Question: Should Uso de oxígeno suplementario vs Uso de oxígeno aire ambiente be used for Recién nacidos prematuros ?
Bibliography: No evidence for superiority of air or oxygen for neonatal resuscitation: a meta-analysis. Joanne Guay, Jean Lachapelle. Oct 2011

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 Uso de oxígeno aire ambiente	**With Uso de oxígeno suplementario**		**Risk with Uso de oxígeno aire ambiente**	**Risk difference with Uso de oxígeno suplementario** (95% CI)
Mortalidad neonatal (CRITICAL OUTCOME)											
869 (6 studies)	very serious[1]	very serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2,3] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	52/429 (12.1%)	72/440 (16.4%)	**RR 1.35** (0.97 to 1.88)	**12 per 100**	**4 more per 100** (from 0 fewer to 11 more)
Encefalopatia hipoxico isquémica (CRITICAL OUTCOME)											
1329 (4 studies)	very serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2] due to risk of bias, inconsistency	162/648 (25%)	173/681 (25.4%)	**RR 1.03** (0.86 to 1.23)	**25 per 100**	**1 more per 100** (from 3 fewer to 6 more)
Necesidad de intubación orotraqueal (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Intubación orotraqueal)											
893 (4 studies)	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1] due to risk of bias	145/430 (33.7%)	134/463 (28.9%)	**RR 0.85** (0.69 to 1.05)	**34 per 100**	**5 fewer per 100** (from 10 fewer to 2 more)

PREGUNTA: ¿En recién nacidos prematuros, hacer el pinzamiento de cordón umbilical entre 30 y 60 segundos (pinzamiento diferido) comparado con hacer un pinzamiento inmediato disminuye el riesgo de hemorragia intraventricular y anemia sin aumentar el riesgo de ictericia

REFERENCIA: Mathew J. Timing of Umbilical Cord Clamping in Term and Preterm Deliveries and Infant and Maternal Outcomes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.2011:48;123-2

Question: Should Pinzamiento tardío vs Pinzamiento inmediato be used in Recién nacidos prematuros no asfixiado?

Bibliography: Mathew J. Timing of Umbilical Cord Clamping in Term and Preterm Deliveries and Infant and Maternal Outcomes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.2011:48;123-2

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 Pinzamiento inmediato	**With Pinzamiento tardío**		**Risk with Pinzamiento inmediato**	**Risk difference with Pinzamiento tardío** (95% CI)
Hemorragia intraventricular (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Ecografia)											
206 (4 studies) 28 days	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias strongly suspected [2]	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, publication bias	17/106 (16%)	32/100 (32%)	**RR 2.36** (1.46 to 3.83)	**Study population**	
										160 HIIV per 1000	**218 more HIIV per 1000** (from 74 more to 454 more)
										Low	
										50 HIIV per 1000	**68 more HIIV per 1000** (from 23 more to 141 more)
										Moderate	
										160 HIIV per 1000	**218 more HIIV per 1000** (from 74 more to 453 more)

[1] No hay riesgo específico demostrado de sesgo de publicación, pero no es reportado. Por eso se considera el tamaño del efecto como factor para aumentar fuerza de recomendación

[2] No es reportado

PREGUNTA:¿En el recién nacido prematuro sin necesidad de intervenciones específicas, hacer asistencia inmediata en contacto piel a piel con la madre comparado con no establecer contacto piel a piel durante la primera media hora favorece la producción de la leche materna, la instalación de un vinculo precoz sin poner en riesgo la estabilidad fisiológica?

REFERENCIA: Conde Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane database of systematic Reviews 2011, Issue 3

Question: Should Contacto piel a piel inmediato contínuo vs Cuidado convencional be used in Recién nacido prematuro?

Bibliography: Conde Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane database of systematic Reviews 2011, Issue 3

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 Cuidado convencional	**With Contacto piel a piel inmediato contínuo**		**Risk with Cuidado convencional**	**Risk difference with Contacto piel a piel inmediato contínuo** (95% CI)
Lactancia materna exclusiva al egreso o 40 sem postmenstrual (CRITICAL OUTCOME)											
942 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	238/453 (52.5%)	287/489 (58.7%)	**RR 1.14** (0.92 to 1.42)	**53 per 100**	**7 more per 100** (from 4 fewer to 22 more)
Lactancia materna exclusiva a los 3 meses (IMPORTANT OUTCOME)											
379 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	161/193 (83.4%)	160/186 (86%)	**RR 1.03** (0.96 to 1.10)	**83 per 100**	**3 more per 100** (from 3 fewer to 8 more)
Lactancia materna exclusiva a los 6-12 meses (IMPORTANT OUTCOME)											
735 (2 studies)	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, inconsistency	25/359 (7%)	28/376 (7.4%)	**RR 1.10** (0.66 to 1.86)	**7 per 100**	**1 more per 100** (from 2 fewer to 6 more)

[1] La mitad de los estudios no reportan el metodo de asignación, alguno no reportan los datos completos

[2] Un estudio favorece la posición canguro, el otro no

PREGUNTA:¿En el recién nacido prematuro sin necesidad de intervenciones específicas, hacer asistencia inmediata en contacto piel a piel con la madre comparado con no establecer contacto piel a piel durante la primera media hora favorece la producción de la leche materna, la instalación de un vinculo precoz sin poner en riesgo la estabilidad fisiológica?

REFERENCIA: Conde Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane database of systematic Reviews 2011, Issue 3

Question: Should Contacto piel a piel temprano vs Contacto piel a piel tardío be used in Recién nacidos prematuros?

Bibliography: Conde Agudelo A, Belizan JM, Diaz-Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane database of systematic Reviews 2011, Issue 3

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 Contacto piel a piel tardío	**With Contacto piel a piel temprano**		**Risk with Contacto piel a piel tardío**	**Risk difference with Contacto piel a piel temprano** (95% CI)
Lactancia materna exclusiva a las 24 horas (IMPORTANT OUTCOME)											
73 (1 study)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	19/36 (52.8%)	20/37 (54.1%)	**RR 1.02** (0.67 to 1.57)	**53 per 100**	**1 more per 100** (from 17 fewer to 30 more)
Lactancia materna exclusiva a las 2 semanas (IMPORTANT OUTCOME)											
71 (1 study)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	34/36 (94.4%)	33/35 (94.3%)	**RR 1.00** (0.89 to 1.12)	**94 per 100**	**0 fewer per 100** (from 10 fewer to 11 more)
Lactancia materna exclusiva a las 4 semanas											
68 (1 study)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	33/34 (97.1%)	32/34 (94.1%)	**RR 0.94** (0.85 to 1.04)	**97 per 100**	**6 fewer per 100** (from 15 fewer to 4 more)

[1] No reporte de método de asignación

PREGUNTAS CLÍNICAS 8, 9, 10, 11 y 12

PREGUNTA: ¿En el recién nacido prematuro con nutrición parenteral agresiva comparado con no agresiva, se logra una reducción en el tiempo que se alcanza el periodo de crecimiento estable sin aumentar complicaciones?

REFERENCIA: Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane database syst rev 2005.

Question: Should Aporte temprana de lípidos vs Aporte tardio de lipidos be used in Recién nacidos prematuros? **Bibliography:** Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane database syst rev 2005.											
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 Aporte tardio de lipidos	**With Aporte temprana de lípidos**		**Risk with Aporte tardio de lipidos**	**Risk difference with Aporte temprana de lípidos** (95% CI)
Dias para alcanzar peso al nacer (IMPORTANT OUTCOME; Better indicated by lower values)											
71 (2 studies)	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2,3] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	35	36	-		The mean dias para alcanzar peso al nacer in the intervention groups was **0.59 higher** (2.41 lower to 3.58 higher)
Mortalidad (CRITICAL OUTCOME)											
397 (5 studies)	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, inconsistency	35/196 (17.9%)	38/201 (18.9%)	**RR 1.04** (0.69 to 1.56)	**18 per 100**	**1 more per 100** (from 6 fewer to 10 more)

[1] Muchos estudios no reportan todos los resultados o no tienen cegamiento

[2] uno va en contra otro a favor de la introduccion temprana

[3] intervalo de confianza amplio

PREGUNTA: ¿En el recién nacido prematuro el inicio de alimentación enteral trófica comparado con reposo intestinal se asocia con una reducción en el tiempo en que se alcanza el volumen de alimentación enteral completa sin aumentar las complicaciones?

REFERENCIA: Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. Cochrane Database of systematic reviews 2009, Issue 3

Question: Should Nutrición trófica vs Reposo intestinal be used in Recién nacido prematuro?

Bibliography: Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. Cochrane Database of systematic reviews 2009, Issue 3

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 Reposo intestinal	**With Nutrición trófica**		**Risk with Reposo intestinal**	**Risk difference with Nutrición trófica** (95% CI)
Enterocolitis necrozante (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinico y radiologico)											
748 (9 studies)	very serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2,3] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	30/374 (8%)	31/374 (8.3%)	**RR 1.07** (0.67 to 1.7)	**8 ECN per 100**	**1 more ECN per 100** (from 3 fewer to 6 more)
Recuperación de peso al nacer (CRITICAL OUTCOME; measured with: Balanza; Better indicated by lower values)											
518 (5 studies)	very serious[1]	serious[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,4] due to risk of bias, inconsistency	261	257	**-**	The mean recuperación de peso al nacer in the control groups was **días**	The mean recuperación de peso al nacer in the intervention groups was **0.01 lower** (0.96 lower to 0.95 higher)
Dias para alcanzar nutrición enteral completa (CRITICAL OUTCOME; Better indicated by lower values)											
556 (6 studies)	very serious[5]	very serious[4]	no serious indirectness	serious[6]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[4,5,6] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	275	281	**-**	The mean dias para alcanzar nutrición enteral completa in the control groups was **Días**	The mean dias para alcanzar nutrición enteral completa in the intervention groups was **1.05 lower** (2.61 lower to 0.51 higher)
Mortalidad (CRITICAL OUTCOME)											
447 (5 studies)	very serious[7]	serious[5]	no serious indirectness	serious[5]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[5,7] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	29/224 (12.9%)	21/223 (9.4%)	**RR 0.77** (0.46 to 1.3)	**13 per 100**	**3 fewer per 100** (from 7 fewer to 4 more)

[1] No reportado en estos estudios

[2] Cinco estudios favorecen nutricion trófica y tres al reposo intestinal

[3] Algunos intervalos de confianza son amplios

[4] Algunos favorecen nutricion trofica otros reposo intestinal

[5] No explanation was provided

[6] Intervalo de confianza amplio

[7] El cegamiento y los datos completos de los resultados no son claros

PREGUNTA: ¿En el recién nacido prematuro cual es la mejor estrategia de progresión de la alimentación enteral para alcanzar el volumen de alimentación enteral completa sin aumentar las complicaciones?

REFERENCIA: Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3)

Question: Should Progresión lenta de nutrición enteral vs Progresión rápida de nutrición enteral be used for Recién nacidos prematuros?

Bibliography: Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants.

Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16;(3)

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 Progresión rápida de nutrición enteral	**With Progresión lenta de nutrición enteral**		**Risk with Progresión rápida de nutrición enteral**	**Risk difference with Progresión lenta de nutrición enteral** (95% CI)
Enterocolitis Necrozante (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clínico y radiológico)											
496 (4 studies)	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2,3] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	16/238 (6.7%)	16/258 (6.2%)	**RR 0.91** (0.47 to 1.75)	**7 ECN per 100**	**1 fewer ECN per 100** (from 4 fewer to 5 more)
Mortalidad (CRITICAL OUTCOME)											
338 (3 studies)	serious[4]	serious[4]	no serious indirectness	serious[4]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[4] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	14/164 (8.5%)	20/174 (11.5%)	**RR 1.43** (0.78 to 2.61)	**9 per 100**	**4 more per 100** (from 2 fewer to 14 more)
Intolerancia alimentaria (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Clínica)											
153 (2 studies)	serious[4]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[4] due to risk of bias, imprecision	22/77 (28.6%)	29/76 (38.2%)	**RR 1.35** (0.89 to 2.05)	**29 per 100**	**10 more per 100** (from 3 fewer to 30 more)
New Outcome											
0						See comment	-	-	-	**Study population**	

(0)									See comment	-
									Moderate	
										-

[1] La población no es comparable y y las intervenciones adicionales son diferentes entre los estudios

[2] Un estudio favorece la progresion rapida y tres la progresion lenta

[3] El intervalo de confianza es amplio

[4] No explanation was provided

PREGUNTA: ¿En el recién nacido prematuro el inicio de alimentación enteral con leche materna cuando se compara con formula, se asocia a una menor proporción de pacientes que presentan intolerancia y/o enterocolitis necrosante (ECN)?

REFERENCIA: Quigley M, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2007

Question: Should Alimentación con leche de fórmula vs Alimentación con leche humana be used in Recién nacidos prematuros?
Bibliography: Quigley M, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2007

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 Alimentación con leche humana	**With Alimentación con leche de fórmula**		**Risk with Alimentación con leche humana**	**Risk difference with Alimentación con leche de fórmula** (95% CI)
Enterocolitis necrosante (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Imágenes radiológicas y clínica)											
816 (5 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	9/409 (2.2%)	23/407 (5.7%)	**RR 2.46** (1.19 to 5.08)	**2 ECN per 100**	**3 more ECN per 100** (from 0 more to 9 more)
Intolerancia alimentaria-diarrea (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Clínica)											
148 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[3]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,3] due to risk of bias, imprecision	2/78 (2.6%)	8/70 (11.4%)	**RR 4.92** (1.17 to 20.7)	**3 per 100**	**10 more per 100** (from 0 more to 51 more)
Tiempo para alcanzar peso al nacer (CRITICAL OUTCOME; measured with: Bascula; Better indicated by lower values)											
166 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,4] due to risk of bias, imprecision	62	104	-		The mean tiempo para alcanzar peso al nacer in the intervention groups was **4.0 lower** (5.81 to 2.18 lower)

Cambios de peso a corto plazo (CRITICAL OUTCOME; Better indicated by lower values)											
649 (7 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,4] due to risk of bias, imprecision	295	354	-		The mean cambios de peso a corto plazo in the intervention groups was **2.59 higher** (1.99 to 3.2 higher)

[1] No hay cegamiento y enmascaramiento reportado en todos los estudios

[2] El intervalo de confianza el grande va de 1 a 5

[3] El intervalo de confianza es muy amplio, va de 1 a 20

[4] Intervalo de confianza amplio

PREGUNTA: ¿En recién nacidos prematuros, el uso de lactancia materna exclusiva comparada con lactancia materna fortificada brinda los nutrientes necesarios para un crecimiento estable?

REFERENCIA: kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane. 2003

Question: Should Lactancia materna exclusiva vs Lactancia materna fortificada be used in Recién nacidos prematuros?
Bibliography: kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane. 2003

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 Lactancia materna fortificada	**With Lactancia materna exclusiva**		**Risk with Lactancia materna fortificada**	**Risk difference with Lactancia materna exclusiva** (95% CI)
Ganancia de peso (CRITICAL OUTCOME; measured with: Gramos/Kg/día; Better indicated by lower values)											
450 (8 studies)	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1] due to risk of bias	226	224	-		The mean ganancia de peso in the intervention groups was **2.33 higher** (1.73 to 2.93 higher)
Talla (IMPORTANT OUTCOME; measured with: cm/semana; Better indicated by lower values)											
416 (8 studies)	very serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2] due to risk of bias, inconsistency	211	205	-		The mean talla in the intervention groups was **0.12 higher** (0.07 to 0.18 higher)
Perimetro cefálico (IMPORTANT OUTCOME; measured with: cm/semana; Better indicated by lower values)											
428 (9 studies)	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1] due to risk of bias	217	211	-		The mean perimetro cefálico in the intervention groups was **0.12 higher** (0.07 to 0.16 higher)
Enterocolitis necrosante (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Radiologico y clínico)											
640 (7 studies)	very serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2,3] due to risk of bias,	15/320 (4.7%)	19/320 (5.9%)	**RR 1.33** (0.69 to 2.54)	**5 per 100**	**2 more per 100** (from 1 fewer to 7 more)

						inconsistency, imprecision					
Intolerancia alimentaria (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Clínico)											
67 (3 studies)	very serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2,3] due to risk of bias, inconsistency, imprecision	1/33 (3%)	5/34 (14.7%)	**RR 2.85** (0.62 to 13.08)	**30 per 1000**	**56 more per 1000** (from 12 fewer to 366 more)

[1] Los estudios no hicieron cegamiento ni hay datos completos de los resultados

[2] El estudio con mayor tamaño de muestra favorece al grupo control de LM exclusiva

[3] Intervalo de confianza amplio

PREGUNTAS CLÍNICAS Dolor

PREGUNTA: ¿Qué estrategias no farmacológicas han demostrado una disminución en el dolor, durante los procedimientos invasivos y/o dolorosos en recién nacidos prematuros?

REFERENCIA: Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L, Ahola Kohut S,Hillgrove Stuart J, Stevens B, Gerwitz-Stern A. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD006275. DOI: 10.1002/14651858.CD006275.pub2.

Question: Should Posición canguro vs Nada be used in Recién nacidos prematuros?

Bibliography: Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE. et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD006275. DOI: 10.1002/14651858.CD006275.pub2.

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 Nada	**With Posición canguro**		**Risk with Nada**	**Risk difference with Posición canguro** (95% CI)
Reactividad del dolor (CRITICAL OUTCOME; measured with: Heterogéneo (variables fisiológicas y conductuales); Better indicated by lower values)											
297 (5 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	61	236	-		The mean reactividad del dolor in the intervention groups was **1.12 lower** (2.04 to 0.21 lower)

[1] Evaluación de calidad de los estudios con escala no validada

[2] Alta heterogeneidad en las variables de desenlace

REFERENCIA: Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L, Ahola Kohut S,Hillgrove Stuart J, Stevens B, Gerwitz-Stern A. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD006275. DOI: 10.1002/14651858.CD006275.pub2.

Question: Should Contención vs Nada be used in Recién nacidos prematuros?

Bibliography: Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE. et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD006275. DOI: 10.1002/14651858.CD006275.pub2.

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 Nada	**With Contención**		**Risk with Nada**	**Risk difference with Contención** (95% CI)
Reactividad de dolor (CRITICAL OUTCOME; measured with: Heterogéneo (variables fisiológicas y conductuales); Better indicated by lower values)											
522 (5 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	261	261	-		The mean reactividad de dolor in the intervention groups was **0.97 lower** (1.63 to 0.31 lower)
Regulación de dolor (CRITICAL OUTCOME; measured with: Heterogéneo (variables fisiológicas y conductuales); Better indicated by lower values)											
130 (3 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	65	65	-		The mean regulación de dolor in the intervention groups was **0.75 lower** (1.14 to 0.36 lower)

[1] Valoración de calidad con escala no validada

[2] Alta heterogeneidad en la medición de variables

REFERENCIA: Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. [DOI:10.1002/14651858.CD001069.pub2].

Question: Should Sacarosa vs Contención o succión no nutritiva o nada be used in Recién nacido prematuro?

Bibliography: Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. [DOI:10.1002/14651858.CD001069.pub2].

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 Contención o succión no nutritiva o nada	**With Sacarosa**		**Risk with Contención o succión no nutritiva o nada**	**Risk difference with Sacarosa** (95% CI)
PIPP 30 segundos (CRITICAL OUTCOME; Better indicated by lower values)											
220 (3 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	109	111	-		The mean pipp 30 segundos in the intervention groups was **1.64 lower** (2.47 to 0.81 lower)
PIPP 60 segundos (CRITICAL OUTCOME; Better indicated by lower values)											
195 (3 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	99	96	-		The mean pipp 60 segundos in the intervention groups was **2.05 lower** (3.08 to 1.02 lower)
Tiempo de llanto (CRITICAL OUTCOME; measured with: Segundos; Better indicated by lower values)											
88 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	43	45	-		The mean tiempo de llanto in the intervention groups was **39.26 lower** (44.29 to 34.24 lower)

[1] Pocos estudios tuvieron cegamiento de la intervención y ocultamiento de la asignación

REFERENCIA: Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE, Din Osmun L, Ahola Kohut S,Hillgrove Stuart J, Stevens B, Gerwitz-Stern A. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD006275. DOI: 10.1002/14651858.CD006275.pub2.

Question: Should Succión no nutritiva vs Nada be used in Recién nacidos prematuros?

Bibliography: Pillai Riddell RR, Racine NM, Turcotte K, Uman LS, Horton RE. et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD006275. DOI: 10.1002/14651858.CD006275.pub2.

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 Nada	**With Succión no nutritiva**		**Risk with Nada**	**Risk difference with Succión no nutritiva** (95% CI)
Reactividad dolor (CRITICAL OUTCOME; measured with: Heterogéneos (variables fisiologicas y conductuales); Better indicated by lower values)											
357 (5 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	52	305	-		The mean reactividad dolor in the intervention groups was **0.42 lower** (0.68 to 0.15 lower)
Regulación del dolor (CRITICAL OUTCOME; measured with: Heterogéneo (variables fisiológicas y conductuales); Better indicated by lower values)											
206 (4 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	72	134	-		The mean regulación del dolor in the intervention groups was **0.38 lower** (0.59 to 0.17 lower)

[1] Evaluación de calidad de estudios con escala no validada

[2] Alta heterogeneidad de las variables

Preguntas clínicas mmc, nidcap

PREGUNTA: ¿En recién nacidos prematuros la introducción del Método Madre Canguro comparado con la no implementación de este se asocia con beneficios para el recién nacido?

REFERENCIA: Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz- Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3

Question: Should Método Madre Canguro vs Cuidado convencional be used in Recién nacidos prematuros?
Bibliography: Conde-Agudelo A, Belizan JM, Diaz- Rossello J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3

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 Cuidado convencional	**With Método Madre Canguro**		**Risk with Cuidado convencional**	**Risk difference with Método Madre Canguro** (95% CI)
Mortalidad (CRITICAL OUTCOME)											
1614 (7 studies) 41 weeks[1]	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	45/789 (5.7%)	28/825 (3.4%)	**RR 0.60** (0.39 to 0.93)	**6 per 100**	**2 fewer per 100** (from 0 fewer to 3 fewer)
Lactancia materna (CRITICAL OUTCOME)											
1197 (4 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	320/563 (56.8%)	427/634 (67.4%)	**RR 1.21** (1.08 to 1.36)	**57 per 100**	**12 more per 100** (from 5 more to 20 more)
Estancia hospitalaria (IMPORTANT OUTCOME; Better indicated by lower values)											
795 (9 studies)	no serious risk of bias	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[2,3] due to inconsistency, imprecision	396	399	-		The mean estancia hospitalaria in the intervention groups was **2.41 lower** (4.11 to 0.71 lower)
Infección nosocomial (CRITICAL OUTCOME)											
777 (2 studies)	no serious risk of	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	38/376 (10.1%)	17/401 (4.2%)	**RR 0.42** (0.24 to	**101 per 1000**	**59 fewer per 1000** (from 27 fewer to 77

	bias							0.73)		fewer)

[1] Edad gestacional corregida

[2] Algnos estudios muestran incremento de la estancia (Rojas y Robert)

[3] Intervalo de confianza de hasta 5 días

PREGUNTA: ¿En recién nacidos prematuros la introducción del programa Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program "NIDCAP" comparado con la no implementación de este se asocia con beneficios a corto y largo plazo para el recién nacido?

REFERENCIA:

Preguntas clínicas DAP

PREGUNTA: ¿En recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP, el cierre profiláctico se asocia con mejor respuesta terapéutica y menos complicaciones cuando se compara con el cierre terapéutico?

REFERENCIA: Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane database of systematic reviews 2011, issue 7

Question: Should Ibuprofeno vs Placebo be used in Recién nacidos prematuros? **Bibliography:** Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane database of systematic reviews 2011, issue 7											
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 Placebo	**With Ibuprofeno**		**Risk with Placebo**	**Risk difference with Ibuprofeno** (95% CI)
Mortalidad neonatal (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinica)											
234 (4 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	9/116 (7.8%)	10/118 (8.5%)	**RR 1.08** (0.47 to 2.48)	**8 per 100**	**1 more per 100** (from 4 fewer to 11 more)
Hemorragia intraventricular (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Radiologica)											
839 (5 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	126/422 (29.9%)	125/417 (30%)	**RR 1.00** (0.82 to 1.23)	**30 HIV per 100**	**0 fewer HIV per 100** (from 5 fewer to 7 more)
Enterocolitis necrosante (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinico y radiologico)											
930 (6 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	26/468 (5.6%)	27/462 (5.8%)	**RR 1.04** (0.63 to 1.7)	**6 ECN per 100**	**0 more ECN per 100** (from 2 fewer to 4 more)
Displasia broncopulmonar (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Clinico)											
781 (4 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	137/394 (34.8%)	140/387 (36.2%)	**RR 1.04** (0.87 to 1.25)	**35 DBP per 100**	**1 more DBP per 100** (from 5 fewer to 9 more)
Retinopatía de la prematurez (IMPORTANT OUTCOME)											
333 (4 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1]	48/165 (29.1%)	49/168 (29.2%)	**RR 1.02** (0.73 to	**29 ROP per 100**	**1 more ROP per 100** (from 8 fewer to 12 more)

						due to risk of bias		1.41)		

[1] No todos los estudios son claros en informar todos los datos, ni en el informe de una adecuada generacion de la secuencia y el ocultamiento de la asignacion

[2] Hay dos estudios que favorecen su uso y dos que no

REFERENCIA: Fowlie PW, Davis PG, Mc Guire W.Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane database of systematic reviews 2010, Issue 7

Question: Should Indometacina vs Placebo be used in Recién nacidos prematuros?

Bibliography: Fowlie PW, Davis PG, Mc Guire W.Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.

Cochrane database of systematic reviews 2010, Issue 7

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 Placebo	**With Indometacina**		**Risk with Placebo**	**Risk difference with Indometacina** (95% CI)
Mortalidad al momento del alta hospitalaria (CRITICAL OUTCOME)											
1567 (17 studies)	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to inconsistency, imprecision	132/796 (16.6%)	105/771 (13.6%)	**RR 0.82** (0.65 to 1.03)	**17 per 100**	**3 fewer per 100** (from 6 fewer to 0 more)
Hemorragia intraventricular de cualquier grado (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clínico y radiológico)											
2532 (14 studies)	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to inconsistency	482/1274 (37.8%)	422/1258 (33.5%)	**RR 0.88** (0.8 to 0.98)	**38 HIV per 100**	**5 fewer HIV per 100** (from 1 fewer to 8 fewer)
Hemorragia pulmonar (CRITICAL OUTCOME)											
1591 (4 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	123/796 (15.5%)	104/795 (13.1%)	**RR 0.84** (0.66 to 1.07)	**15 per 100**	**2 fewer per 100** (from 5 fewer to 1 more)
Enterocolitis necrosante (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clínico y radiológico)											
2401 (12 studies)	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to inconsistency, imprecision	77/1214 (6.3%)	84/1187 (7.1%)	**RR 1.09** (0.82 to 1.46)	**Study population**	
										6 ECN per 100	**1 more ECN per 100** (from 1 fewer to 3 more)
										Moderate	
											-
Retinopatia de la prematurez (IMPORTANT OUTCOME)											
1571 (5 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	385/787 (48.9%)	391/784 (49.9%)	**RR 1.02** (0.92 to	**49 ROP per 100**	**1 more ROP per 100** (from 4 fewer to 6 more)

								1.12)		

[1] Unos estudios favorecen el uso de indometacina otros no

[2] El intervalo de confianza es amplio

PREGUNTA: ¿En recién nacidos prematuros con factores de riesgo para DAP (Ductus Arterioso Persistente), la realización de ecocardiograma en las primeras 24 horas y el tratamiento a aquellos en que se documente ductus, previo al desarrollo del corto circuito izquierda derecha (no hemodinámicamente significativo) "tratamiento dirigido" representa una disminución en la morbimortalidad a corto plazo?

REFERENCIA: Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane database of systematic reviews 2010, Issue 4

Question: Should Ibuprofeno vs Placebo be used in Recién nacidos prematuros con DAP sin repercusión hemodinámica?
Bibliography: Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane database of systematic reviews 2010, Issue 4

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 Placebo	**With Ibuprofeno**		**Risk with Placebo**	**Risk difference with Ibuprofeno** (95% CI)
Enterocolitis Necrosante (CRITICAL OUTCOME)											
130 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	reporting bias strongly suspected [2]	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to imprecision, publication bias	9/65 (13.8%)	9/65 (13.8%)	**RR 1.00** (0.42 to 2.36)	**Study population**	
										14 ECN per 100	**0 fewer ECN per 100** (from 8 fewer to 19 more)
										Moderate	
											-
Hemorragia intraventricular (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clínico y radiológico)											
134 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	reporting bias strongly suspected [2]	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to imprecision, publication bias	25/67 (37.3%)	25/67 (37.3%)	**RR 1.00** (0.64 to 1.55)	**37 HIV per 100**	**0 fewer HIV per 100** (from 13 fewer to 21 more)
Hemorragia pulmonar (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Clinico y radiológico)											
136 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	reporting bias strongly suspected [3]	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,3] due to imprecision, publication bias	4/68 (5.9%)	1/68 (1.5%)	**RR 0.25** (0.03 to 2.18)	**59 per 1000**	**44 fewer per 1000** (from 57 fewer to 69 more)
Retinopatía de la prematurez (IMPORTANT OUTCOME)											

129 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	reporting bias strongly suspected [3]	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,3] due to imprecision, publication bias	33/64 (51.6%)	40/65 (61.5%)	**RR 1.19** (0.88 to 1.62)	**52 ROP per 100**	**10 more ROP per 100** (from 6 fewer to 32 more)
Displasia broncopulmonar (CRITICAL OUTCOME)											
130 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias strongly suspected [2]	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[2] due to publication bias	53/65 (81.5%)	58/65 (89.2%)	**RR 1.09** (0.95 to 1.26)	**82 DBP per 100**	**7 more DBP per 100** (from 4 fewer to 21 more)
Mortalidad (CRITICAL OUTCOME)											
136 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	reporting bias strongly suspected [2]	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to imprecision, publication bias	10/68 (14.7%)	8/68 (11.8%)	**RR 0.80** (0.34 to 1.9)	**147 per 1000**	**29 fewer per 1000** (from 97 fewer to 132 more)

[1] Intervalo de confianza amplio

[2] Solo incluye un estudio

[3] No explanation was provided

REFERENCIA: Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. Indometacina for asyntomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane database of systematic reviews 2003, issue 1

Question: Should Indometacina vs Placebo be used in Recién nacidos prematuros con DAP sin repercusión hemodinámica?
Bibliography: Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. Indometacina for asyntomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane database of systematic reviews 2003, issue 1

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 Placebo	**With Indometacina**		**Risk with Placebo**	**Risk difference with Indometacina** (95% CI)
Mortalidad (CRITICAL OUTCOME)											
73 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	5/39 (12.8%)	6/34 (17.6%)	**RR 1.32** (0.45 to 3.86)	**13 per 100**	**4 more per 100** (from 7 fewer to 37 more)
Displasia broncopulmonar (IMPORTANT OUTCOME)											
45 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	16/25 (64%)	1/20 (5%)	-	**Study population**	
										64 DBP per 100	**64 fewer DBP per 100** (from 64 fewer to 64 fewer)
										Moderate	
											-
Hemorrintraventricular (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clínico y radiológico)											
75 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	12/41 (29.3%)	12/34 (35.3%)	**RR 1.21** (0.62 to 2.37)	**29 HIV per 100**	**6 more HIV per 100** (from 11 fewer to 40 more)
Enterocolitis necrosante (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Clinico y radiológico)											
47 (1 study)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	3/26 (11.5%)	1/21 (4.8%)	**RR 0.41** (0.05 to 3.68)	**12 ECN per 100**	**7 fewer ECN per 100** (from 11 fewer to 31 more)
Retinopatia de la prematurez (IMPORTANT OUTCOME)											
55 (2 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision[2]	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1,2]	8/29 (27.6%)	5/26 (19.2%)	**RR 0.68** (0.26 to	**28 ROP per 100**	**9 fewer ROP per 100** (from 20 fewer to 22

						due to risk of bias		1.78)		more)

[1] Todos los estudios no reportan cegamiento, ni metodo de aleatorizacion

[2] Intervalo de confianza amplio

PREGUNTA: ¿En recién nacidos prematuros con diagnóstico de DAP, el cierre farmacológico con Ibuprofeno comparado con Indometacina se asocia a mayor respuesta terapéutica con menos complicaciones?

REFERENCIA: Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Jan;96(1):F45-52

Question: Should Ibuprofeno IV vs Indometacina IV be used for Cierre farmacológico de ductus arterioso permeable?

Bibliography: Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011 Jan;96(1):F45-52

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 Indometacina IV	**With Ibuprofeno IV**		**Risk with Indometacina IV**	**Risk difference with Ibuprofeno IV** (95% CI)
Cierre de DAP (CRITICAL OUTCOME)											
615 (10 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	228/300 (76%)	243/315 (77.1%)	**RR 1.00** (0.93 to 1.08)	**76 per 100**	**0 fewer per 100** (from 5 fewer to 6 more)
Enterocolitis necrosante (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Radiologico y clinico)											
473 (3 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	15/230 (6.5%)	9/243 (3.7%)	**RR 0.60** (0.27 to 1.33)	**7 ECN per 100**	**3 fewer ECN per 100** (from 5 fewer to 2 more)
Hemorragia Intraventricular (CRITICAL OUTCOME)											
496 (6 studies)	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	16/243 (6.6%)	20/253 (7.9%)	**RR 1.16** (0.61 to 2.21)	**7 HIV per 100**	**1 more HIV per 100** (from 3 fewer to 8 more)
Displasia Broncopulmonar (CRITICAL OUTCOME)											
473 (5 studies)	serious[1]	no serious inconsistency[3]	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1,3] due to risk of bias	69/230 (30%)	93/243 (38.3%)	**RR 1.28** (1.03 to 1.6)	**30 DBP per 100**	**8 more DBP per 100** (from 1 more to 18 more)
Muerte (CRITICAL OUTCOME)											
473	serious[1]	no serious	no serious	serious[2]	undetected	⊕⊕⊖⊖	22/230	22/243	**RR 0.99**	**10 per 100**	**0 fewer per 100**

(5 studies)		inconsistency	indirectness			**LOW**[1,2] due to risk of bias, imprecision	(9.6%)	(9.1%)	(0.55 to 1.8)		(from 4 fewer to 8 more)

[1] Jadad de 1 y 2 en la mayoria d elos estudios

[2] intervalo de confianza amplio

[3] estudios con efecto contrario

REFERENCIA: Neumann R, Schulzke SM, Buhrer C. Oral Ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent Ductus arteriosus in Preterm Infants: A systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology 2012 Mar 8;102(1): 9-15

Question: Should Ibuprofeno oral vs Ibuprofeno IV be used for Cierre terapéutico de ductus arterioso persistente?

Bibliography: Neumann R, Schulzke SM, Buhrer C. Oral Ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent Ductus arteriosus in Preterm Infants: A systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology 2012 Mar 8;102(1): 9-15

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 Ibuprofeno IV	**With Ibuprofeno oral**		**Risk with Ibuprofeno IV**	**Risk difference with Ibuprofeno oral** (95% CI)
Falla en cierre de DAP (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Ecográfico y clínico)											
166 (2 studies)	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊖⊖ **LOW**[1] due to risk of bias	31/82 (37.8%)	13/84 (15.5%)	**RR 0.41** (0.23 to 0.73)	**38 per 100**	**22 fewer per 100** (from 10 fewer to 29 fewer)

[1] Los estudios no tuvieron cegamiento de la intervención y pocos tuvieron cegamiento de la evaluación. Los metodos de aleatorización no fueron claros ni la forma de asignación

REFERENCIA: Neumann R, Schulzke SM, Buhrer C. Oral Ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent Ductus arteriosus in Preterm Infants: A systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology 2012 Mar 8;102(1): 9-15

Question: Should Ibuprofeno oral vs Indometacina IV be used for Cierre terapéutico de ductus arterioso permeable?

Bibliography: Neumann R, Schulzke SM, Buhrer C. Oral Ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent Ductus arteriosus in Preterm Infants: A systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology 2012 Mar 8;102(1): 9-15

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 Indometacina IV	**With Ibuprofeno oral**		**Risk with Indometacina IV**	**Risk difference with Ibuprofeno oral** (95% CI)
Falla del cierre de DAP (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Ecográfico y clínico)											
92 (3 studies)	very serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊖⊖⊖ **VERY LOW**[1,2] due to risk of bias, inconsistency	17/44 (38.6%)	17/48 (35.4%)	**RR 0.94** (0.56 to 1.6)	**39 per 100**	**2 fewer per 100** (from 17 fewer to 23 more)

[1] Los estudios no tuvieron cegamiento de la intervención y algunos no tuvieron cegamiento de la evaluacion. Los métodos de aleatorización no fueron claros asi como la forma de asignación.

[2] Dos estudios van a favor de la indometacina y uno a favor del ibuprofeno