

Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP)



Autoridades Nacionales

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Daniel Gustavo Gollan

Secretario de Salud Comunitaria

Dr. Nicolás Kreplak

Secretario de Políticas, Regulación e Institutos

Dr. Mario Róvere

Subsecretaria de Medicina Comunitaria, Maternidad e Infancia

Dra. Sabrina Bolaña

Subsecretario de Políticas, Regulación y Fiscalización

Dr. Pablo Emilio Kohan

Directora Nacional de Maternidad e Infancia

Dra. Ana María Speranza

Director Nacional de Regulación Sanitaria y Calidad de Servicios de Salud

Dr. Guillermo Williams

Directora de Calidad de los Servicios de Salud

Dra. Analía Amarilla

Profesionales que participaron en el desarrollo de la Guía

Equipo Técnico Interdisciplinario Coordinación general

Celia Lomuto
Médica Pediatra Neonatóloga
Grupo ROP, Dirección Nacional de Maternidad e Infancia-Ministerio de Salud

Ernesto Alda
Médico Pediatra Neonatólogo
Grupo ROP, Hospital Privado del Sur- Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires

María Eugenia Esandi
Médica Epidemióloga
Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina
Docente Area de Analisis Epidemiológico de los Determinantes de la Salud (AEDS)
Universidad Nacional del Sur (UNS)

Mario De Luca
Médico Epidemiólogo
Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina

Miembros (en orden alfabético):

Alicia Benítez
Médica Pediatra Neonatóloga
Grupo ROP, Maternidad Sardá, CABA

Liliana Bouzas
Médica Pediatra Neonatóloga
Grupo ROP, Hospital Garrahan, CABA

Marina Brussa
Médica Oftalmóloga
Grupo ROP, Respresentante SAOI, Hospital Gutiérrez, CABA

Adriana Cattaino
Médica Pediatra Neonatóloga
Grupo ROP, Representante CEFEN-SAP, Hospital Rivadavia, CABA

Alejandro Dinerstein
Médico Pediatra Neonatólogo
Grupo ROP, Maternidad Sardá, CABA

Norma Erpen
Licenciada en Enfermería
Grupo ROP, Hospital Garrahan, CABA

Lidia Galina

Médica Pediatra Neonatóloga
Grupo ROP, Hospital Garrahan, CABA

Silvia Marinaro
Médica Pediatra Neonatóloga
Grupo ROP, Hospital Santojanni, CABA

Celia Sánchez
Médica Oftalmóloga
Grupo ROP, Hospital Italiano, CABA

Teresa Sepúlveda
Médica Pediatra Neonatóloga
Grupo ROP, Hospital Fernández, CABA

Ana Quiroga
Licenciada en Enfermería
Grupo ROP, Dirección Nacional de
Maternidad e Infancia-Ministerio de Salud

Patricia Visintín
Médica Oftalmóloga
Grupo ROP, Representante CAO.

Colaboradores:

Laura Barrionuevo
Médica Neonatóloga
Hospital de Agudos J. Penna, Bahía Blanca, Buenos Aires

Mario Del Barco
Médico Pediatra Neonatólogo
Hospital Provincial Materno Infantil, Salta

Gustavo Goldsmit
Médico Pediatra Neonatólogo
Hospital Garrahan, CABA

Ezequiel Jouglard
Lic. Bioquímico
Epidemiólogo – Docente AEDS, UNS.

Ricardo Nieto
Médico Pediatra Neonatólogo
Maternidad Sardá, CABA

Inger Padilla
Médica Epidemióloga (Consultora Independiente)

Gastón Pérez
Médico Pediatra Neonatólogo
Maternidad Sardá, CABA

Revisores externos:

Marcela Arimany

Licenciada en Enfermería, Coordinadora del Departamento de Enfermería de Neonatología y Pediatría del Sanatorio Trinidad Palermo, docente de la Universidad Austral. Argentina

Waldemar Carlo

Médico Pediatra, Neonatólogo. Profesor de Pediatría y Director de la División de Neonatología en la Universidad de Alabama en Birmingham, USA.

Diana Fariña

Médica Pediatra, Neonatóloga. Jefe de Neonatología, Hospital de Pediatría SAMIC, Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA, Argentina.

Alicia Serra Castanera , Médica Oftalmóloga Pediátrica, Hospital Universitario Sant Joan de Déu e Instituto de Oftalmología Castanera, Barcelona, España.

Ricardo Silva Lara

Médico Oftalmólogo, Hospital Luis C. Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

Revisores metodológicos

Giselle Balaciano

Licenciada en Nutrición. Coordinación del área de Guías de Práctica Clínica y Estandarización de Procesos Asistenciales. Dirección de Calidad de los Servicios de Salud. Candidata a Magister en Efectividad Clínica UBA.

Silvia Clelia Chaves

Médica especialista en pediatría y terapia intensiva. Dirección de Calidad de los Servicios de Salud: Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica. Candidata a Magister en Efectividad Clínica UBA.

Ariel Izcovich

Médico especialista en Clínica Médica, fellow de medicina basada en pruebas del Hospital Alemán, socio nacional del centro McGRADE en McMaster, Tutor Trainee EBCP workshop McMaster.

Evaluadores de la aplicabilidad (Usuarios)

Silvina Álvarez
Neonatóloga, Hospital Privado del Sur,
Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires

Emilia Aquino
Neonatóloga, Hospital Materno Neonatal,
Posadas, Misiones

Osvaldo Azpilicueta
Neonatólogo, Hospital Municipal Coronel
Suárez, Provincia de Buenos Aires

Adelia Barrionuevo
Neonatóloga, Hospital Iturraspe, Santa Fe

María Laura Bonora
Neonatóloga, Nuevo Hospital Río Cuarto,
Córdoba

Adriana del Valle Campo
Enfermera, Sanatorio Allende Cerro,
Córdoba

Ofelia Casas
Neonatóloga, Maternidad Martín, Rosario,
Santa Fe

Paloma Caseb
Neonatóloga, Sanatorio Allende Cerro,
Córdoba

Zunilda Castellanos
Enfermera, Hospital Materno Neonatal,
Córdoba

María Esther Castro
Neonatóloga, Hospital Lucio Molas, Santa
Rosa, La Pampa

María Luisa Celadilla
Neonatóloga, Hospital Álvarez, CABA

Paola Cinquemani
Oftalmóloga, Hospital Elizalde, CABA

Mayra Contreras
Enfermera, Sanatorio Allende Cerro,
Córdoba

Silvia Gallo
Neonatóloga, Hospital Ramón Carrillo,
Santiago del Estero

Marcela Giaccone
Neonatóloga, Hospital Eva Perón, San
Martín, Provincia de Buenos Aires

Erna Knoll
Oftalmóloga
Hospital Materno Neonatal, Córdoba

Héctor Langone
Neonatólogo, Hospital Erill, Escobar,
Provincia de Buenos Aires

Patricia Larcher
Oftalmóloga, Hospital Ramón Carrillo,
Santiago del Estero

Liliana Edith León
Neonatóloga, Hospital Ushuaia, Tierra del
Fuego

María Fernanda Maurín
Neonatóloga, Hospital Penna, Bahía Blanca

Celia Monla
Neonatóloga, Hospital Provincial Materno
Infantil, Salta

Mónica Morales
Enfermera, Hospital Municipal Coronel
Suárez, Provincia de Buenos Aires

Judit Pampaluna
Neonatóloga, Hospital Roque Sáenz Peña,
Rosario, Santa Fe

Fabiana Pena
Neonatóloga, Hospital Posadas, Haedo,
Provincia de Buenos Aires

Claudia Pérez
Enfermera, Hospital Municipal Coronel
Suárez, Provincia de Buenos Aires

Claudia Polo
Oftalmóloga, Hospital Piñero, CABA

Viviana Rabinovich
Neonatóloga, Hospital de la Madre y el
Niño, La Rioja

Pablo Rezzónico
Neonatólogo, Hospital Río Gallegos, Santa
Cruz

Diana Rodríguez
Neonatóloga, Hospital Italiano, CABA

Paula Sacchetti, Neonatóloga, Hospital del
Centenario, Rosario, Santa Fe.

Romina Schauman, Estimuladora Visual,
Sanatorio Allende Cerro, Córdoba

Nora Suárez, Enfermera, Sanatorio Allende
Cerro, Córdoba

Luis Somaruga, Neonatólogo, Hospital
Rivadavia, CABA

Gustavo Vettori, Neonatólogo, Hospital
Puerto Madryn, Chubut

María Belén Vergara, Oftalmóloga, Hospital
de la Madre y el Niño, La Rioja

Declaración y manejo de conflictos de interés

Sobre la declaración de conflictos: Todos los integrantes del Equipo Técnico Interdisciplinario firmaron una declaración de conflictos de interés en formulario *ad hoc* antes de iniciar su tarea

Sobre el manejo de conflictos: No hubo casos en los que se presentaran conflictos de interés.

Rol de la fuente de financiamiento: El Ministerio de Salud de la Nación financió los honorarios de los expertos en Metodología a lo largo del proyecto.



Ministerio de Salud de la Nación
Av. 9 de julio 1925, C1073ABA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (011) 4383-9040/9799
Email: dinaminal@gmail.com
WWW.dinami.gov.ar
www.msal.gov.ar

Este documento debería ser citado como:

Grupo ROP Argentina. Ministerio de Salud. **Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP)**. Buenos Aires, Ministerio de Salud, 2015

Índice de Contenidos

	Páginas
Glosario de abreviaturas	10
Introducción	13
Alcance	25
Tabla de preguntas clínicas	28
Tabla de recomendaciones	33
Anexos	41

Glosario de abreviaturas

AA:	Aminoácidos
AGER	Recomendaciones con alto grado de evidencia y fuerza de recomendación
AGREE:	Instrumento para evaluar el proceso y desarrollo de una Guía de Práctica Clínica (<i>Appraisal of Guidelines for Research and valuation</i>)
AP-ROP	ROP Agresiva Posterior
BOOST	Estudio sobre saturación de oxígeno y resultados en niños prematuros. (<i>Oxygen saturation and outcomes in preterm infants</i>)
CAO	Consejo Argentino de Oftalmología
CEFEN	Comité de Estudios Feto Neonatales- Sociedad Argentina de Pediatría
CI	Casos Inusuales
COT	Estudio canadiense de oxigenoterapia (<i>Canadian oxygen trial</i>)
CPAP	Presión Positiva Continua en la vía aérea
CR	Riesgo cruzado
CRYO ROP	Estudio sobre crioterapia para la retinopatía del prematuro (<i>Cryotherapy for retinopathy of prematurity</i>)
DAP	Ductus Arterioso Permeable
DBP	Displasia Broncopulmonar
DR	Diferencia de riesgos y Desprendimiento de Retina
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECN	Enterocolitis Necrotizante
ECR	Estudio controlado randomizado
EEUU	Estados Unidos de América
EG	Edad Gestacional
EMH	Enfermedad de Membrana Hialina
EPC	Enfermedad Pulmonar Crónica
EPM	Edad Post menstrual
EPO	Eritropoyetina
ETI	Equipo Técnico Interdisciplinario

ETROP	Estudio sobre tratamiento temprano de la retinopatía del prematuro (<i>Early treatment for the retinopathy of prematurity</i>)
FIO₂	Fración inspirada de oxígeno
FR	Frecuencia Respiratoria
FR/FP	Factores de riesgo/Factores Protectores
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grado de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HIV	Hemorragia intraventricular
HSV	Herpes virus simple
IC 95%	Intervalo de Confianza de 95%
ICROP	Clasificación Internacional de ROP (<i>International Classification of Retinopathy of Prematurity</i>)
IGF	Factor de crecimiento insulínico
IGFBP₃	Proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina.
IH	Infección Hospitalaria
LH	Leche Humana
MBPN	Muy Bajo Peso al Nacer
N	Número
NeOProM	Meta análisis prospectivo de oxigenación neonatal (<i>Neonatal oxygenation prospective meta análisis</i>)
NIDCAP	Programa de cuidado de desarrollo y evaluación individualizada del RN
NNT	Número necesario para tratamiento
O₂	Oxígeno
OBI	Oftalmoscopio Binocular Indirecto
OP	Oportunidad Perdida
P	Probabilidad de obtener un resultado al menos tan extremo como el que realmente se ha obtenido
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
PC	Pregunta Clínica
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PICoR	Esquema "Paciente-Problema / Intervención / Comparación / Resultado" para realizar PC

PIM	Presión inspiratoria máxima en la vía aérea
PIPP	Perfil del dolor en infantes prematuros
PN	Peso al Nacer
PUFA	Ácidos grasos poli insaturados
RCEU	Restricción de crecimiento extrauterino
RCIU	Restricción de Crecimiento Intrauterino
RN	Recién Nacido
ROP	Retinopatía del Prematuro
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión Sistemática
SAOI	Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil
SAP	Sociedad Argentina de Pediatría
SDR	Síndrome de Dificultad Respiratoria
SIGN	Instrumento para evaluar calidad de una RS (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>).
STOP ROP	Estudio sobre terapia suplementaria de oxígeno para retinopatía del prematuro (<i>Supplemental therapeutic oxygen for the retinopathy of prematurity</i>)
SUPPORT	Estudios realizados por el siguiente Grupo de Estudio (<i>Study Group of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development – NICHD- Neonatal Research Network</i>)
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
UK	Reino Unido
UNICEF	Fondo de Naciones Unidas para la Infancia
WINROP	(W=Weight=peso+ IN=Insulin-like Growth Factor 1-IGF1 +ROP), sistema online de vigilancia basado en el registro semanal de ganancias de peso en las primeras semanas de vida en prematuros extremos, más la determinación de los niveles en sangre del IGF1.
VPP	Ventilación a Presión Positiva

Introducción

El problema

La Retinopatía del Prematuro (ROP, acrónimo inglés de Retinopathy of Prematurity) es una enfermedad ocular provocada por una alteración de la vasculogénesis de la retina, que puede alterar su desarrollo normal y producir la pérdida total o parcial de la visión. Es la principal causa de ceguera en la infancia, tanto en los países de alto ingreso como en aquellos de medio y medio/alto ingreso, como Argentina.

Afecta únicamente a los niños prematuros y especialmente a aquellos menores de 1500 g de peso al nacer (PN) y/o menores de 32 semanas de edad gestacional (EG). Sin embargo puede presentarse también en prematuros de mayor PN y EG, los que se denominan "casos inusuales" (CI). La ROP se presenta en neonatos con evolución neonatal complicada por factores de riesgo tales como, por ejemplo, la administración de oxígeno (O₂) inadecuadamente controlada, falta de maduración pulmonar con corticoides prenatales, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), desnutrición postnatal, sepsis y transfusiones sanguíneas.

La ROP puede prevenirse, en la mayoría de los casos, en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) que cuenten con infraestructura adecuada y personal suficiente y capacitado que realice un correcto manejo de conductas perinatales y que controle los factores de riesgo mencionados (*prevención primaria*). El diagnóstico oftalmológico en el momento adecuado a través de la pesquisa sistemática y el tratamiento oportuno mejoran el pronóstico visual de los niños con diagnóstico de ROP (*prevención secundaria*). Finalmente, los niños que curan con secuelas (baja visión o ceguera) deben acceder tempranamente a programas de rehabilitación que faciliten su inserción social (*prevención terciaria*).¹

Evolución natural

La gravedad de la evolución de la ROP está inversamente relacionada con el peso y la edad gestacional de los RN Prematuros y directamente relacionada con la presencia de los factores de riesgo. Sin prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, la enfermedad presentará tres evoluciones posibles: remisión espontánea con carencia de signos y síntomas; disminución de la agudeza visual por cicatrices retinianas diagnosticadas en controles oftalmológicos de la niñez; ceguera o disminución grave de la visión ante la presencia de un desprendimiento total o parcial de la retina.

Definiciones

Retinopatía del Prematuro (ROP): es una enfermedad del desarrollo de los vasos retinianos y el vítreo, con anormal maduración y diferenciación celular. En algunos niños y niñas, su progreso proliferativo (angiogénesis anómala) puede producir

hemorragias y desprendimiento retiniano, con la consecuente disminución de la agudeza visual y aún ceguera.

Control o pesquisa oftalmológica: es el realizado por oftalmólogo capacitado mediante oftalmoscopia binocular indirecta (OBI).

Clasificación de la ROP: se realiza en base a clasificaciones internacionales que se actualizan periódicamente ^{2, 3, 4} y tiene en cuenta localización, extensión y estadios o grados:

- **Localización:** para definirla, el fondo del ojo se divide en tres zonas que se expresan en números romanos:

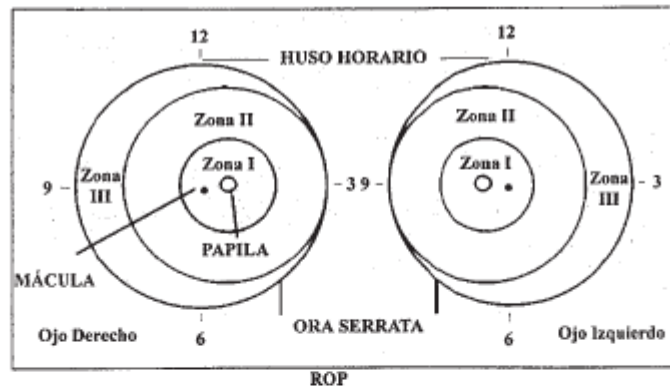
Zona I: es un círculo con el centro en la papila, el radio es el doble de la distancia entre la papila y la mácula.

Zona II: se extiende desde el borde de la zona I hasta la ora serrata del lado nasal, y aproximadamente en el medio entre el ecuador y la ora serrata del lado temporal.

Zona III: es la zona restante en forma de medialuna que se ubica del lado temporal por fuera de la zona II. (Ver Gráfico N° 1)

- **Extensión:** Indica la cantidad de retina afectada. Se especifican mediante el huso horario (horas 1 a 12) según el observador o en sectores de 30°. (Ver Gráfico N° 1)

Gráfico No. 1: Esquema de la retina de ambos ojos que muestra los límites de las zonas y las horas del reloj usadas para describir la localización y extensión de la



Fuente: Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol 1984; 102:1130-1134

- **Estadios (o Grados) de la enfermedad:** Se identifican con números arábigos para diferenciarlos de las zonas.

Estadio/Grado 0: Vascularización incompleta sin signos de ROP

Estadio/Grado 1: línea de demarcación blanca ubicada entre la retina vascular y la avascular. Histológicamente se corresponde con la presencia de anastomosis (*shunts*) arteriovenosos intrarretinales.

Estadio/Grado 2: cordón prominente de color blanco o rosado, que hace relieve sobre la retina.

Estadio/Grado 3: cordón con proliferación fibrovascular extrarretinal que se caracteriza por el desarrollo de neovasos y tejido fibroso desde el cordón hacia la cavidad vítrea. Se divide en:

Leve: sólo con un limitado monto de tejido neovascular que se desarrolla por detrás del cordón (zona vascular).

Moderado: con un monto significativo de tejido fibrovascular confluyente, que cubre el cordón.

Grave: Infiltración masiva de tejido fibrovascular desde el cordón hacia la cavidad vítrea.

Estadio/Grado 4: Desprendimiento parcial de retina. Se divide en:

4 A (Extrafoveal): El desprendimiento de retina (DR) es parcial y periférico, generalmente del lado temporal, no afectando la fovea. Puede ser exudativo o traccional. En este último caso la retina se encuentra habitualmente traccionada por los vasos hacia el lado temporal, observándose la papila deformada (*dragged disc*) y la mácula suele presentar un desplazamiento en la misma dirección (mácula traccionada).

4B (Foveal): Que incluye la fovea. El DR se extiende desde la papila hacia el lado temporal comprometiendo la fovea.

Estadio/Grado 5: Desprendimiento de retina total.

Enfermedad Plus (+): dilatación y tortuosidad de los vasos posteriores de la retina. Sus signos también aparecen en la pupila dando origen a la dilatación de los vasos iridianos, a una pobre dilatación pupilar (rigidez pupilar) y turbidez vítrea (*haze*). Es un indicador de progresión de la enfermedad en los estadios iniciales.

El signo (+), se debe agregar al estadio de ROP correspondiente.

ROP Agresiva Posterior (AP-ROP): forma severa de ROP, rápidamente progresiva, poco frecuente y de localización posterior. Si no se trata, generalmente progresa a estadio 5.

Ha sido denominada anteriormente *Enfermedad rush*. Aparece en zona I, aunque también se la ha descrito en zona II posterior. Los vasos del polo posterior muestran una marcada dilatación y tortuosidad en los 4 cuadrantes en forma desproporcionada respecto de la retinopatía periférica. Estos cambios vasculares progresan rápidamente. Los *shunts* se forman de vaso a vaso en el espesor de la retina y no sólo en la unión de la retina vascular y la avascular. Frecuentemente la evolución pasa del estadio 1 al 3 sin llegarse a ver nunca el cordón típico del estadio 2.

ROP Umbral

En el año 1988, el Grupo Colaborativo de Crioterapia para la Retinopatía del Prematuro⁶ propuso definir a la ROP que requería tratamiento como ROP Umbral, cuando se cumplieran las siguientes condiciones: ROP Grado 3 en

Zonas I ó II con 5 sectores afectados (de las horas del reloj) continuos u 8 discontinuos.

Este criterio fue abandonado, al demostrarse años después, que un tratamiento más precoz o *preumbral*, era más efectivo.

ROP Preumbral Tipo 1 y Tipo 2: El Grupo Colaborativo para el Tratamiento Temprano de la ROP - ETROP (*Early Treatment ROP*) propone clasificar a la ROP en Tipo 1 y Tipo 2 según criterios de vigilancia y tratamiento precoz o preumbral, habiendo demostrado mejores resultados que cuando se indicaba tratamiento según el ya antiguo criterio de ROP Umbral. El Tipo 1 (el más grave) debe ser tratado y el Tipo 2 deberá ser controlado hasta que evolucione a Tipo 1 o hasta su resolución definitiva con vascularización completa de la retina.

ROP Tipo 1	ROP Tipo 2
<ul style="list-style-type: none">• Cualquier estadio de ROP en Zona I con Enfermedad Plus• ROP 3 en Zona I sin Plus• ROP 2 y 3 en Zona II con Plus	<ul style="list-style-type: none">• ROP 1 ó 2 en Zona I sin Plus• ROP 3 en Zona II sin Plus

Regresión de la ROP: En la mayoría de los niños, la ROP detiene su evolución y/o regresa dejando mayor o menor grado de secuelas. Los estadios 1 y 2 curan habitualmente sin dejar secuelas.

Las secuelas del estadio 3 dependerán de la localización. Si la enfermedad se encuentra en la zona III y no compromete el polo posterior el pronóstico visual es bueno. En el estadio 4A los niños pueden a veces conservar un remanente útil de visión dado que la fovea queda aplicada.

En el estadio 4B la visión remanente permite distinguir sólo bultos y en el 5 algunos pacientes pueden percibir la luz.

Casos inusuales: son los niños que presentan ROP, con una edad gestacional mayor a 32 semanas (de 33 a 36 semanas) y/o con 1500 g de peso al nacer o más.

Oportunidades perdidas: son los niños que han llegado a la consulta oftalmológica con una ROP en un estadio clínico 4 ó 5.

ROP severa o grave: aquella que requiere tratamiento.

Control y tratamiento "in situ": Es el realizado por oftalmólogo capacitado en el lugar donde se encuentra el niño (Institución o centro donde se encuentra internado o ciudad de residencia).

Alta oftalmológica: es la otorgada por el oftalmólogo responsable del seguimiento al completarse la vascularización retiniana (usualmente entre las 44 y 48 semanas post conceptuales).

Epidemiología

La ROP, llamada inicialmente Fibroplasia Retrolental (FRL) fue descrita por Terry en 1942⁷ y en la década siguiente fue responsable del 50% de todas las cegueras infantiles en los Estados Unidos y Europa Occidental, dando origen a la llamada "*Primera Epidemia de ROP*". Los niños afectados se encontraban en un rango de PN entre 1000 y 1800 g. Los prematuros más pequeños no sobrevivían en esa época.

En 1951, Campbell⁸ identifica el papel de la administración no controlada de O₂ como el principal factor de riesgo y se iniciaron medidas drásticas para disminuir su uso, lo que redujo en forma importante la incidencia de ceguera por ROP, pero condujo a un aumento de las muertes neonatales.

En las décadas de los 70' a los 90', como consecuencia del aumento de la sobrevida neonatal en los países desarrollados, ocurrió la "*Segunda Epidemia de ROP*", caracterizada por presentarse en niños más pequeños e inmaduros y una reducción y luego desaparición de casos en niños prematuros más grandes y maduros (Casos Inusuales).⁹

La esmerada calidad de atención en las UCIN en combinación con buenos programas de pesquisa y tratamiento ha permitido, en esos países, que los niños con ROP severa tengan un promedio de PN de 700 g, con una EG de 25 semanas, que sea necesario tratar sólo al 1 a 3 % de los menores de 1500g de PN y que la ROP sea del 5 al 15 % de todas las causas de ceguera en la infancia.¹⁰

Muy distinta es la situación actual en los países emergentes o de mediano y mediano/alto ingreso, como los de Latino América (incluyendo Argentina), Asia y de Europa Oriental, donde comienza a aumentar la sobrevida neonatal gracias a la oferta de cuidado intensivo, aunque de calidad diversa con programas de pesquisa insuficientes y tratamiento tardío. Esto ha producido un aumento de los casos de ROP, con promedios de PN y EG mayores que en los países de alto ingreso, presencia de Casos Inusuales y Oportunidades Perdidas al tratamiento y ROP como causa de hasta el 60% de los casos de ceguera en la infancia. Esta situación se calificó como la "*Tercera Epidemia de ROP*".¹¹

Situación en la Argentina

En nuestro país nacen alrededor de 750.000 niños por año. Prácticamente todos (99,4%) nacen en instituciones, 55% en las del sector público y 45% del privado y de la seguridad social. Del total de nacimientos, el 10% son prematuros (75.000). De este grupo, una tercera parte presentarán factores de riesgo para ROP (25.000), entre los que se incluyen los nacidos con un PN menor de 1500 g (1,1% del total de nacimientos: 8.250) que son los que presentan riesgos más elevados.¹²

La Mortalidad Neonatal ha descendido en nuestro país en un 31% en el último decenio, desde una Tasa de 10,9 por mil en el año 2000 a 7,5 por mil en el año 2012, aunque con enormes inequidades pues en ese último año la jurisdicción con la tasa más alta (11,7 o/00) más que duplicaba sus valores respecto a la que presentaba la tasa más baja (4,8 o/00).

Los niños menores de 1500 g de PN también disminuyeron su mortalidad en el mismo período en un 30%: de una tasa de 504,2 o/oo en el año 2000 a 353,8 o/oo en el año 2012. La sobrevida en este grupo de niños, de casi 65% en el promedio de todo el país, también muestra resultados muy variables según provincias e instituciones pues en aquellas con mejores resultados alcanza hasta el 90%¹². Es innegable que se está produciendo un aumento de los niños en riesgo de padecer ROP.¹³

En nuestro país, no había una clara conciencia de la situación de ROP hasta fines de los años 90', cuando Visintín P y col. publican, en 1998, un trabajo donde hallaron que la ROP era la causa más frecuente de ceguera en los niños que consultaban al Servicio de Oftalmología del Hospital Garrahan de la Ciudad de Buenos Aires, al igual que en los niños matriculados en las Escuelas para Ciegos.¹⁴ El Servicio de Neonatología del mismo hospital recibía un número cada vez mayor de RN con ROP severa para ser tratados, siendo la primera causa de internación de los neonatos. Esta tendencia ascendente se corrobora en un trabajo de Bouzas L. y col., en el que se reporta un incremento de 45 a 220 ingresos anuales por ROP en el período 1996-2003.¹⁵

En Octubre 2002, desde el Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), se realiza un primer relevamiento de la situación con alcance nacional, que detecta: escaso conocimiento de la patología por parte de los profesionales, información disponible incompleta, problemas en la capacidad resolutoria de los servicios de neonatología (baja calidad del cuidado neonatal, administración no controlada del O₂, etc.) y de oftalmología (escasos oftalmólogos capacitados, falta de equipamiento, inaccesibilidad al tratamiento, etc.) y elevada frecuencia de ROP severas y de casos inusuales con marcadas diferencias entre centros asistenciales¹⁶

En el año 2003, Fistolera S. y col realizaron una investigación en 25 UCIN, llegando a conclusiones similares respecto a los aspectos neonatales.¹⁷

Programa ROP en Argentina

La situación descrita impulsó la creación del Grupo Colaborativo Multicéntrico de Prevención de la Ceguera en la Infancia-Grupo ROP-, por Resolución Secretarial de Ministerio de Salud de la Nación N° 26/2003 en el ámbito de la Dirección Nacional de Salud Materno Infantil, constituido por médicos neonatólogos, oftalmólogos y enfermeras, quienes representan a la mencionada Dirección y a Sociedades Científicas afines al tema (CEFEN-SAP, Consejo Argentino de Oftalmología-CAO, Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil-SAOI, Asociación Argentina de Perinatología-ASAPER). Desde su creación, los miembros de este grupo, también integrado por expertos en la materia, trabajan activamente, en su mayoría, en forma honoraria.

Los objetivos que el grupo se planteó en sus comienzos fueron: realizar un diagnóstico actualizado de la situación de la ROP en el país; analizar los determinantes de los casos graves de ROP; formular recomendaciones de estrategias e intervenciones; organizar un programa piloto de intervención en el sector público para disminuir en un 50% los casos graves de ROP y realizar diagnósticos de situación periódicos para reformular recomendaciones.¹⁴

Desde su creación, el Grupo ROP desarrolló múltiples actividades entre las que se destacan:

- Capacitación: Se organizaron Jornadas nacionales anuales en forma ininterrumpida desde el año 2003, talleres regionales en todas las áreas geográficas del país, múltiples talleres institucionales y asesorías en servicios. Las actividades se han extendido a otros países de Latinoamérica como Perú, Venezuela, Bolivia y Brasil
- Producción de materiales para facilitar la adopción de las prácticas de manejo apropiado de ROP: Elaboración de un libro sobre la prevención de la ceguera en la infancia en Argentina, recomendaciones sobre saturación de O₂ y control oftalmológico, folletos para padres, autoadhesivos con recomendaciones para pegar en todas las UCIN, pulseras rojas para identificar niños en riesgo de ROP, discos compactos con bibliografía, presentaciones en power point y videos.
- Asesoría para mejorar el equipamiento neonatal y oftalmológico: se evaluaron necesidades y se asesoró al Ministerio de Salud que adquirió gran cantidad de equipos sustantivos faltantes, como por ejemplo: oxímetros de pulso y ambientales, OBI's y, equipos de Láser.
- Implementación de un sistema de monitoreo: se diseñaron e implementaron a nivel de las instituciones adheridas al programa planillas de registro destinadas a recolectar datos sobre todos los RN en riesgo de ROP, sistemas de administración de O₂ y características de los servicios de neonatología.

Sin embargo, la tarea más importante fue desarrollar un programa de intervención denominado "Fortalecimiento de grandes servicios de neonatología"¹⁸ para mejorar la calidad de atención de las UCIN, que enfatiza la prevención de la ROP y entiende que, para lograr su reducción y minimizar sus consecuencias en los niños y niñas de alto riesgo, se requiere un abordaje y mejora integral del servicio.

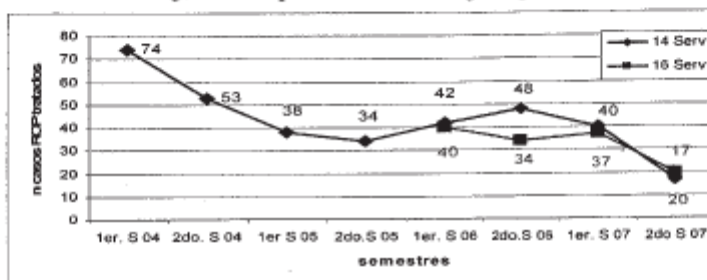
Este programa fue financiado por UNICEF durante los años 2004 a 2007, pero luego continuó con apoyo financiero del Ministerio de Salud y, en parte, de la Organización Panamericana de la Salud Argentina. El mismo permitió:

- Constituir una red a través de la adhesión progresiva de servicios: en primera instancia se incluyeron 14 grandes servicios públicos (2004-2005), que aumentaron a 30 (2006-2007) y que, al año 2012 suman 70 (68 públicos y 2 privados). Estos 70 establecimientos concentran 185.000 nacimientos anuales (45% del total de nacimientos del sector público), de las 24 provincias del país.
- Formar "Referentes ROP" en cada Servicio: médico neonatólogo, oftalmólogo y enfermero responsables de los registros y de la capacitación del resto del equipo de salud para llevar adelante la prevención, diagnóstico y tratamiento adecuados de la ROP. Actualmente son casi 300 distribuidos en todo el país
- Evaluar los servicios: todos se auto-evaluaron en varias oportunidades con la "Guía de Evaluación de Servicios de Neonatología" del Ministerio de Salud que considera Planta Física, Equipamiento e Instrumental, Recurso Humanos, Servicios complementarios, Organización y funcionamiento y cumplimiento total. Esta evaluación demostró un muy bajo cumplimiento global de la Guía (52%) en el año

2004, del 60% en 2006 y, del 70% en 2010/11. La deficiencia más importante se detectó en el Recurso Humano, que en 2004 sólo alcanzaba el 30% de lo requerido y que aumentó al 54% en 2010/11. El Recurso Enfermería, en la mayoría de los servicios, se encuentra en situaciones críticas con una relación Enfermera /RN en la área de Terapia Intensiva Neonatal de 1/3, y en algunos servicios más elevada, cuando lo recomendable es 1/1 ó 1/2.²⁹

- Diseñar un sistema de monitoreo de pacientes en riesgo, diagnóstico y tratamiento: En la etapa 2004-2007 sólo se registraron los casos de ROP severa tratada, pero permitió comprobar, en los primeros 14 servicios incorporados en 2004, un descenso de los casos de un 47% en el primer año de intervención y de un 77% al cuarto año. En los 16 servicios que se iniciaron en 2006, el descenso del número de casos fue del 50% al segundo año (Gráfico N° 2).

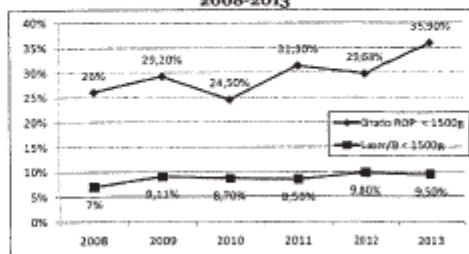
**Gráfico N° 2: N° de casos de ROP tratados según semestres 2004-2007.
30 Servicios públicos de Neonatología. Argentina**



Fuente: Lomato C.C. Proyecto: "Fortalecimiento de grandes Servicios de Neonatología" En: Prevención de la ceguera en la infancia por ROP. Buenos Aires, Ministerio de Salud-UNICEF, 2008. Cap B: 54-67

A partir del año 2008 en adelante se perfeccionaron los registros, lo que permitió evaluar la situación, especialmente en grupos de RN de mayor riesgo, como los de PN < 1500 g. Así se comprueba que, algo más del 30% de los niños de este grupo presenta algún grado de ROP y requiere tratamiento por ROP severa en el 9,5% de los casos, con valores semejantes en esos 6 años de registro. (Gráfico N° 3)

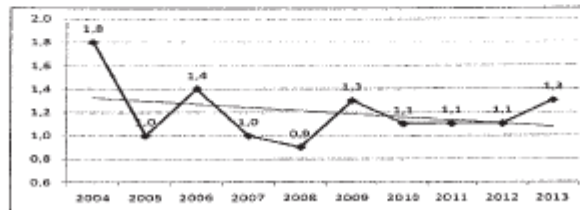
**Gráfico N° 3: Porcentajes de algún Grado de ROP y tratamiento en RN < 1500g.
2008-2013**



Fuente: elaboración propia.

Para poder comparar con los registros de años anteriores, cuando no se registraba el número de la población en riesgo, se relacionó la cantidad de niños tratados por ROP severa con todos los RN nacidos en los servicios informantes (de cualquier PN y EG). Se observó una importante disminución de esta relación, especialmente en el primer año de intervención; sin embargo a partir del año 2009 se observa un estancamiento (Gráfico N° 4). Si se extrapolan estos datos a los 738.000 nacimientos de todo el país en el año 2012, podría suponerse que 954 niños por año (1,3 x 1000) deberán recibir tratamiento por ROP severa. Se estima que de éstos, del 10 al 15% tendrán una evolución desfavorable hacia la baja visión o ceguera, por lo que habría de 95 a 187 niños nuevos en ese año con esta grave discapacidad.

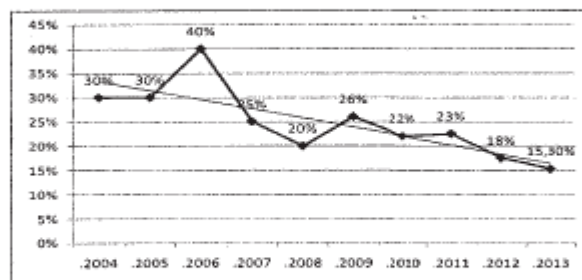
Gráfico N° 4: Número de RN tratados por ROP cada 1000 recién nacidos vivos 2004-2013 en instituciones adheridas al programa de monitoreo.



Fuente: elaboración propia

Los casos inusuales, que han desaparecido en los países desarrollados, se han mantenido en una elevada proporción desde el año 2004, aunque con una tendencia importante a disminuir (Gráfico N°5). Esto hace suponer que la prevención primaria de ROP y la calidad de los servicios de neonatología ha mejorado, pero aún debe perfeccionarse.

Gráfico N° 5: Porcentaje de Casos Inusuales en niños tratados por ROP severa. 2004-2013



Fuente: elaboración propia

En los niños tratados, las medias de PN y EG eran de 1310 g y 31 semanas respectivamente en 2004 y descienden a 1068 g y 28 semanas en 2013, pero son aún muy superiores que en países de alto ingreso.

La pesquisa oftalmológica, en los servicios que reportan información, se mantiene alrededor del 90%. El tratamiento *in situ* de los niños aumentó en forma importante del 57% en 2004 al 85% en 2013, evitando la derivación de muchos niños, a veces a enormes distancias, con la consiguiente demora en el tratamiento oportuno.

Estado actual de la situación en nuestro medio y justificación de la Guía

Se analiza la situación descrita a fines de los años 90' e inicios de los 2000, donde en principio había un profundo desconocimiento de la situación de ROP y luego claros indicios de estar en el pico de la "Tercera epidemia de ROP", y se compara con la situación actual, ha habido grandes avances.

El trabajo de los miembros del Grupo ROP, el compromiso de Sociedades Científicas, ONG y Organismos de Cooperación Internacional y la activa participación de todos los profesionales y referentes ROP permitieron la realización y actualización periódica de diagnósticos de la situación de ROP en el país e iniciar un programa de intervención para fortalecer grandes servicios de neonatología, el cual alcanza en la actualidad a casi la mitad de los nacimientos del sector público y ha logrado disminuir la incidencia de esta enfermedad en la población infantil de nuestro país

Se ha instalado el preocupante tema de la ROP en todos los ámbitos académicos y de la salud pública en todo el país; se han realizado múltiples instancias de capacitación de los equipos de salud involucrados los que han recibido materiales, recomendaciones; y por último, se ha incorporado el tema ROP en la currícula de la carrera de medicina.

En el año 2007 se sanciona la Ley Nacional N° 26.279 "Régimen para la detección y posterior tratamiento de determinadas patologías del recién nacidos", que hace obligatoria la pesquisa y tratamiento de la ROP, junto a enfermedades metabólicas congénitas, Chagas y Sífilis, y en el año 2010, se crea el "Programa Nacional de Prevención de la ceguera en la Infancia por ROP", por Resolución Ministerial y se solicita a las Provincias adherirse al mismo.

Sin embargo, aún queda un número muy importante de aspectos para mejorar:

- Los servicios de neonatología del sector público, a pesar de haber mejorado, aún son deficitarios en muchos aspectos, pero muy especialmente en el recurso humano de enfermería y neonatología, lo que afecta la calidad de la atención neonatal. A esto se suma la incipiente regionalización de la atención que permita y garantice la asistencia a los RN de mayor riesgo en los lugares más adecuados.
- Se desconoce la situación en el sector privado y de la seguridad social responsables del 45% de los nacimientos del país.
- La persistencia de casos inusuales, la elevada proporción de niños afectados por ROP y que además requieren tratamiento, los PN y EG más elevados que los

descriptos en países de alto ingreso, son todos aspectos que ponen en evidencia que aún no se controlan adecuadamente los factores de riesgo, especialmente la administración de O₂, pero también otros, como por ejemplo el control de infecciones o la nutrición adecuada.

- La resistencia al cambio para cumplir nuevas recomendaciones respecto a la administración de oxígeno, a pesar de haber disminuido, aún está presente pues se mantiene el concepto de que "cuanto más oxígeno mejor", sin tener conciencia que el mismo puede ser dañino.
- La pesquisa oftalmológica y el acceso al tratamiento han mejorado de manera importante, pero aún son escasos los oftalmólogos motivados y capacitados en todo el país para asistir RN Prematuros con ROP, que a las dificultades de su manejo suman el riesgo de juicios de mala praxis por resultados adversos. No hay programas formales de capacitación en esta patología y los nombramientos de oftalmólogos para los servicios de neonatología aún son insuficientes.
- El seguimiento alejado de los niños, luego del alta de los servicios de neonatología, aún es perfectible en el seguimiento neonatal y oftalmológico y en la recuperación de desiertos.
- La información a los padres debe mejorarse para que comprendan la gravedad de esta patología y de la importancia del seguimiento alejado de los niños.
- La coordinación del sector salud con el de educación especial para niños disminuidos visuales o ciegos aún es imperfecta y la derivación de estos niños para la rehabilitación suele ser tardía o no producirse nunca.

Sección Introducción: Citas Bibliográficas

- ¹ Benítez A M, Visintín P. **¿Qué es la retinopatía del Prematuro?** En: *Prevención de la ceguera en la infancia por ROP*. Buenos Aires, Ministerio de Salud-UNICEF, 2008. Cap 1: 12-20
- ² Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. **An International Classification of Retinopathy of Prematurity**. Arch Ophthalmol 1984;102:1130-1134.
- ³ International Committee for Classification of Retinopathy of Prematurity: **The Classification of Retinal Detachment**. Arch Ophthalmol 1987; 105:906-912.
- ⁴ International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. **The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited**. Arch Ophthalmol. 2005;123:991-999.
- ⁵ Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Result of the Early Treatment for the Retinopathy of Prematurity Randomized Trial**. Arch Ophthalmol 2003;121:1684-1694
- ⁶ Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Cooperative Group. **Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Preliminary Results**. Arch Ophthalmol. 1988;106:471-479
- ⁷ Terry TL. **Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects**. Trans Am Ophthalmol Soc. 1942;40:262-284.
- ⁸ Campell K. **Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach**. Med J Aust 1951;2:48-50
- ⁹ Gibson DL, Sheps SB, Uh SH et al. **Retinopathy or prematurity-induced blindness: birth weight-specific survival and the new epidemic**. Pediatrics 1990;86:405-12
- ¹⁰ Vyvas J, Field D, Draper ES et al. **Severe retinopathy of prematurity and its associations with different rates of survival in infants of less 1251 g birth weight**. Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed 2000; 82:F 145-9
- ¹¹ Gilbert C. **Severe retinopathy of prematurity in middle and low income populations; implications for neonatal care and screening programmes**. Pediatrics 2005;115 (5):518-25
- ¹² Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud. **Estadísticas Vitales. Información básica Año 2010**. Serie 5 Nº 54, Buenos Aires, Ministerio de Salud. 2011.
- ¹³ Alda E. **Los neonatólogos, entre dos epidemias (Editorial)** Arch.argent.pediatr 2003; 101(4)
- ¹⁴ Lomuto C C. **Grupo de Trabajo colaborativo multicéntrico: Prevención de la ceguera en la infancia por Retinopatía del Prematuro (ROP)**. En: *Prevención de la ceguera en la infancia por ROP*. Buenos Aires, Ministerio de Salud-UNICEF, 2008. Cap 7: 49-53
- ¹⁵ Bouzas L, Galina L, Bauer G et al. **La cuestión de la ROP desde la perspectiva de un Hospital de referencia: 12 años de historia**. En: *Prevención de la ceguera en la infancia por ROP*. Buenos Aires, Ministerio de Salud-UNICEF, 2008. Cap 10: 73-82
- ¹⁶ Benítez A, Sepúlveda T, Lomuto C y col. **Severe Retinopathy of Prematurity and neonatal practice in Argentina in 2002, A national survey**. Pediatrics Research 2004;55(4):531A.3011
- ¹⁷ Pistolera S, Rodríguez S. **Administración y control de oxígeno en recién nacidos con riesgo de Retinopatía ROP**. Arch Arg pediatr 2005;103(6):503-13
- ¹⁸ Lomuto C C. **Proyecto: "Fortalecimiento de grandes Servicios de Neonatología"** En: *Prevención de la ceguera en la infancia por ROP*. Buenos Aires, Ministerio de Salud-UNICEF, 2008. Cap 8: 54-67
- ¹⁹ Speranza A, Lomuto C, Santa María C y col. **Evaluación de Maternidades públicas 2010-2011**. Rev Argent Salud Pública 2011;2 (9):43-47

Alcance de la guía

Propósito y Objetivo General de la Guía

Esta GPC tiene como propósito ofrecer información basada en la mejor evidencia disponible para fortalecer las decisiones clínicas y gerenciales en las prácticas de prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro en nuestro país, con la finalidad de disminuir la incidencia de la enfermedad a través de una más apropiada prevención de los factores de riesgo, prácticas de diagnóstico y tratamiento y derivación oportuna a la rehabilitación visual y/o educación especial, y contribuir a la mejora de la calidad y la seguridad de la atención médica.

A más largo plazo, se espera contribuir a mejorar la calidad de vida de los recién nacidos prematuros, disminuyendo la probabilidad de baja visión o ceguera futura en estos niños y niñas.

Su objetivo general es elaborar recomendaciones basadas en evidencia de elevada calidad para la prevención, diagnóstico y tratamiento de ROP en RN prematuros.

Objetivos específicos

Esta guía busca generar recomendaciones que permitan:

- Identificar y prevenir en RN prematuros durante su estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), los factores de riesgo reconocidos como potenciales agravantes o causantes de la ROP sobre la base de los hallazgos clínicos u obtenidos por métodos complementarios.
- Contribuir a sistematizar y perfeccionar los métodos de pesquisa diagnóstica de la ROP, a través de la definición y aplicación de criterios objetivos que definan la evolución favorable o desfavorable.
- Detener o minimizar evoluciones desfavorables sobre la base de la eficacia, la efectividad y la seguridad de las intervenciones terapéuticas.
- Unificar criterios para la derivación oportuna de RN Prematuros con secuelas visuales para su rápida rehabilitación.

Población destinataria

La población diana está constituida por:

- a) RN prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y/o menos de 1500 g de PN.
- b) Recién nacidos prematuros con edades gestacionales comprendidas entre las 33 y las 36 semanas inclusive, de cualquier PN, que hayan requerido oxígeno o presenten otros factores de riesgo en algún momento entre su nacimiento y el egreso hospitalario.

Población de usuarios

La guía se dirige principalmente, pero no en forma exclusiva, a profesionales que asisten a recién nacidos prematuros incluyendo a médicos neonatólogos, pediatras, anestelistas, cirujanos, oftalmólogos; enfermeros, administradores de salud, otros actores de los Ministerios de Salud y la Seguridad Social, Directores de Hospitales, Clínicas y Sanatorios, padres de prematuros y educadores especiales para niños de baja visión o ciegos.

Aspectos de la atención que se abordarán

Los aspectos abordados por la GPC se agrupan según sus Objetivos específicos:

1.- Identificar y prevenir en los RN prematuros durante su estancia en UCIN, los factores de riesgo reconocidos como potenciales agravantes o causantes de la ROP sobre la base de los hallazgos clínicos u obtenidos por métodos complementarios.

	Se abordarán	No se abordarán
<i>Prevención de efectos adversos de la prematuridad</i>	Administración de corticoides prenatales Impacto del PN y EG en la ROP	Todas las otras acciones preventivas que se desarrollan en la etapa prenatal.
<i>Prevención de infecciones</i>	Medidas de prevención de infecciones intrahospitalarias	Todas las acciones preventivas de las infecciones intrauterinas que se desarrollan en la etapa prenatal
<i>Prevención de la desnutrición postnatal</i>	Todas las medidas para su prevención: nutrición parenteral y enteral precoz. Lactancia materna	
<i>Prevención del uso de transfusiones sanguíneas</i>	Medidas para la disminución de extracciones sanguíneas y la indicación apropiada de transfusiones	
<i>Prevención en el uso de Oxígeno</i>	Monitoreo adecuado, saturaciones de O ₂ deseadas en situaciones habituales y en cirugías y anestesias	
<i>Prevención del dolor</i>	Métodos de analgesia farmacológica y no farmacológica en la atención habitual y en procedimientos diagnósticos y terapéuticos específicos para ROP.	
<i>Prevención para el neurodesarrollo adecuado</i>	Intervenciones para el "cuidado del desarrollo"	

2.- Contribuir a sistematizar y perfeccionar los métodos de pesquisa diagnóstica de la ROP, a través de la definición y aplicación de criterios objetivos que definan la evolución favorable o desfavorable.

	Se abordarán	No se abordarán
<i>Pesquisa oftalmológica</i>	Todos los aspectos necesarios para diagnóstico correcto y oportuno.	

3.- Detener o minimizar evoluciones desfavorables sobre la base de la eficacia y la seguridad de los métodos de tratamiento.

	Se abordarán	No se abordarán
<i>Tratamiento oftalmológico</i>	Indicación, momento oportuno. Tipos de tratamiento: Láser y/o bevacizumab	-

4.- Unificar criterios para la derivación oportuna de RN Prematuros con secuelas visuales para su rápida rehabilitación.

	Se abordarán	No se abordarán
<i>Seguimiento alejado de RN con diagnóstico de ROP</i>	Frecuencia de controles	
<i>Rehabilitación</i>	Derivación oportuna a la rehabilitación	Métodos de estimulación visual y educación especial

Beneficios sanitarios esperados

Contar con una GPC para el manejo adecuado de la prevención, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de la ROP, basada en las más actuales evidencias científicas nacionales e internacionales, beneficiará, tanto a los profesionales del equipo de salud que asisten recién nacidos prematuros, como a estos propios niños, su familia, los educadores, la comunidad toda y al Estado.

A los primeros, orientándolos fundamentalmente en la prevención y en el correcto manejo de la patología y sus secuelas y en la utilización adecuada de los recursos sanitarios disponibles; a los niños, su grupo familiar, los educadores, la comunidad y el Estado, porque se benefician de una atención más homogénea y de mayor calidad acorde con los estándares internacionales y que permitirá disminuir una grave discapacidad como es la ceguera o la baja visión.

Tabla de Preguntas Clínicas

En la Tabla 1, se describen las preguntas clínicas (PC) que busca responder esta guía. Las PC se clasifican en troncales (T), primarias (P) y secundarias (S), según su nivel de especificidad.

Tabla 1. Categorización de las PC sobre la base de la evidencia contenida en GPC y RS

Nº	ENUNCIADO DE PREGUNTA	TIPO
PREVENCIÓN DE LA ROP		
1.	En RN prematuros, ¿cuáles son los FR/EP que causan o aumentan /reducen la incidencia de ROP?	T
1.1. PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS DE LA PREMATUREZ		
1.1.a.	En RN prematuros, el menor peso y edad gestacional al nacer ¿incrementan el riesgo de ROP?	P
1.1.b.	En embarazadas que presentan amenaza de parto prematuro, el tratamiento con corticoides prenatales, ¿reduce el riesgo de ROP?	P
1.1.c.	En recién nacidos internados en la UCIN, la administración de surfactante ¿reduce el riesgo de ROP?	P
1.1.d.	En recién nacidos internados en la UCIN, la administración de indometacina/ibuprofeno para profilaxis o tratamiento del DAP, ¿reduce el riesgo de ROP?	P
1.1.e.	En recién nacidos internados en la UCIN, la administración de antioxidantes, como la vitamina E ¿reduce el riesgo de ROP?	P
1.2. PREVENCIÓN DE INFECCIONES		
1.2.a.	En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, la implementación de medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias ¿reduce la incidencia de ROP?	P
	En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, la implementación de medidas para incrementar la adherencia de los profesionales a la higiene de manos, ¿reduce las infecciones IH y secundariamente, reduce la incidencia de ROP?	S
	En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, la implementación de medidas para incrementar el uso racional de ATB, ¿reduce las infecciones IH y secundariamente, reduce la incidencia de ROP?	S
	En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, la implementación de medidas para incrementar el manejo apropiado de catéteres venosos centrales ¿reduce las infecciones IH y secundariamente, reduce la incidencia de ROP?	S
	En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, el uso de lactoferrina oral de manera profiláctica, ¿reduce la incidencia de IH (sepsis y enterocolitis necrotizante) y, secundariamente, la incidencia de ROP?	S
1.3. PREVENCIÓN DE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRA-UTERINO		

1.3.a	En RN prematuros, la restricción del crecimiento EXTRA-uterino ¿incrementa el riesgo de ROP?	P
1.3.b	En RN prematuros internados en las UCIN, las medidas de alimentación enteral precoz para prevenir el Retardo de Crecimiento EXTRA-uterino, ¿reducen la incidencia de ROP?	P
	En RN prematuros internados en las UCIN, la alimentación enteral precoz, para reducción de la desnutrición postnatal, ¿reduce el riesgo de ROP?	S
	En RN prematuros internados en las UCIN, el uso de leche humana, ¿reduce el riesgo de ROP?	S
	En RN prematuros internados en las UCIN, la suplementación/fortificación enteral, ¿reduce el riesgo de ROP?	S
1.3.c	En RN prematuros internados en las UCIN, la nutrición parenteral ¿reduce la restricción del crecimiento extra-uterino y la incidencia de ROP?	P
1.4.	PREVENCIÓN DE LA ANEMIA	
1.4.a	En RN prematuros internados en las UCIN, el manejo apropiado de la prevención de la anemia, ¿reduce el riesgo de ROP?	P
	En RN prematuros, el clampeo tardío del cordón umbilical, ¿reduce el riesgo de ROP?	S
	En RN prematuros internados en las UCIN, el manejo apropiado de transfusiones sanguíneas, ¿reduce el riesgo de ROP?	S
	En RN prematuros internados en las UCIN, el control apropiado de extracciones sanguíneas, ¿reduce el riesgo de ROP?	S
	En RN internados en la UCIN el uso de Eritropoyetina, ¿disminuye el riesgo de ROP?	S
	En RN internados en la UCIN, la suplementación enteral con hierro, ¿disminuye el riesgo de ROP?	S
1.5.	MANEJO DE LA OXÍGENOTERAPIA	
1.5.a	En RN prematuros, el uso apropiado de la oxigenoterapia, evidenciado por ausencia de hiperoxia, hipoxia y/o fluctuaciones del oxígeno en sangre, ¿reduce el riesgo de ROP?	P
	En RN prematuros que requieren reanimación en Sala de Partos, ¿cuál es la concentración adecuada de O ₂ para reducir el riesgo de ROP?	S
	En RN prematuros que requieren oxigenoterapia en ARM o halo o bigotera en internación y/o traslados intra/extrahospitalarios, cirugías, anestesias, etc. la saturación adecuada de O ₂ según peso y edad gestacional, ¿reduce el riesgo de ROP?	S
1.6.	PREVENCIÓN DEL DOLOR	
1.6.a	En RN prematuros internados en la UCIN, el uso apropiado de medidas de reducción del dolor, ¿disminuyen el riesgo de ROP?	P
	En RN prematuros internados en la UCIN sometidos a procedimientos de rutina, ¿el uso apropiado de métodos de analgesia (farmacológica y no farmacológica) reducen el riesgo de ROP?	S

1.7.	PREVENCIÓN DEL STRESS	
1.7.a.	En RN internados en la UCIN, el uso de estrategias para prevención del stress (control de iluminación, ruidos, posicionamiento, manipulación, participación de padres) ¿reducen el riesgo de ROP?	P
PESQUISA DE ROP		
2.	¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la pesquisa de ROP para reducir la severidad de las secuelas y mejorar la calidad de vida?	T
2.1.	ESTRATEGIAS DE SELECCIÓN DE PACIENTES POR PESO, EG Y PATOLOGÍA	
2.1.a.	En RN Prematuros, ¿cuál es el rendimiento de diferentes estrategias selectivas (según su peso, EG y patología) de pesquisa para la detección de ROP?	P
2.2.	HORIZONTE TEMPORAL DE LA PESQUISA	
2.2.a.	En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es el rendimiento del horizonte temporal predefinido de la pesquisa según EG para lograr detección de ROP?	P
	En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es el rendimiento del inicio adecuado de la pesquisa según EG para lograr detección de ROP?	S
	En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es la frecuencia de controles subsecuentes de pesquisa según la patología hallada con mayor rendimiento para la detección de ROP?	S
	En RN Prematuros seleccionados que NO desarrollaron o resolvieron la ROP, ¿cuáles son los criterios de finalización de la pesquisa más apropiados?	S
	En RN Prematuros seleccionados que desarrollaron o resolvieron la ROP, ¿cuáles son los criterios de finalización de la pesquisa más apropiados?	S
2.3.	PREPARACIÓN DEL NIÑO PARA LA PESQUISA	
2.3.a.	En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es el rendimiento y seguridad de una preparación adecuada para la pesquisa en la detección de ROP?	P
	En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es la técnica de dilatación pupilar con mayor rendimiento y seguridad para preparar los ojos para detección de ROP?	S
	En RN Prematuros, ¿cuál es la efectividad de los cuidados adecuados (control del dolor, confort) para reducir el disconfort asociado a la pesquisa para detección de ROP?	S
2.4.	PESQUISA CON OBI Y RETCAM	
2.4.a.	En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es el rendimiento del uso de OBI o RetCam para la Detección de ROP?	P
2.4.b.	En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es la eficacia y seguridad del uso de espejo palpebral e identador escleral para la detección de ROP?	P
	En RN Prematuros seleccionados, en los que se utilizaron espejo palpebral e identador escleral, ¿cuál es la seguridad de la esterilización adecuada en las maniobras de pesquisa para la detección de ROP?	S

TRATAMIENTO DE ROP		
3.	En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es la efectividad/seguridad del tratamiento indicado según criterios de severidad para la curación/remisión/ y/o reducción de la incidencia de complicaciones y secuelas por esta enfermedad?	T
3.1.	CRITERIOS PARA INDICAR TRATAMIENTO EN ROP SEVERA	
3.1.a	En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es el momento oportuno del tratamiento para mejorar la curación/remisión/reducción de la incidencia de complicaciones y secuelas?	P
3.2.	TRATAMIENTO CON DIODO LÁSER VS OTROS TRATAMIENTOS	
3.2.a	En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es la efectividad / seguridad del tratamiento para la Curación/Remisión Reducción incidencia de complicaciones y secuelas?	P
3.3.	PROCEDIMIENTOS PARA TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS (BEVACIZUMAB)	
3.3.a	En RN Prematuros con ROP severa ¿cuál es la efectividad / seguridad del tratamiento con antiangiogénicos (Bevacizumab) en comparación con otras modalidades terapéuticas para / Curación/Remisión/Prevenir Recaidas/Reducción incidencia de complicaciones y secuelas?	P
SEGUIMIENTO DE ROP		
4.	En RN Prematuros con ROP severa tratados, ¿Cuál es la efectividad / seguridad del seguimiento alejado y la rehabilitación para la reducción de incidencia de complicaciones y secuelas (retardo en el neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, su efecto en la inserción social y calidad de vida) ?	T
4.1.	DURACION DEL SEGUIMIENTO ALEJADO	
4.1.a	En RN Prematuros con ROP severa, ¿Cuál es la efectividad / seguridad de diferente duración del seguimiento alejado para la reducción de incidencia de complicaciones y secuelas (retardo en el neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, su efecto en la inserción social y calidad de vida) ?	P
4.2.	DERIVACIÓN A ESTIMULACIÓN VISUAL TEMPRANA (SELECCIÓN DE PACIENTES Y MOMENTO)	
4.2.a	En RN Prematuros con ROP severa ¿Cuál es la efectividad / seguridad de la selección de pacientes y el momento para la derivación a estimulación visual temprana para la rehabilitación de la ceguera y la prevención / reducción de incidencia de alteraciones del neuro-desarrollo, Trastornos de Aprendizaje y de inserción social, Mejoría de la Calidad de vida?	P
4.3	DERIVACIÓN A EDUCACIÓN ESPECIAL PARA DISMINUIDOS VISUALES/CIEGOS (SELECCIÓN DE PACIENTES Y MOMENTO)	
4.3.a	En RN Prematuros con ROP severa ¿Cuál es la efectividad / seguridad de la selección	P

	de pacientes y el momento para la derivación a educación especial para la rehabilitación de la ceguera y la prevención / reducción de incidencia de alteraciones del neurodesarrollo, Trastornos de Aprendizaje y de inserción social, Mejoría de la Calidad de vida?	
--	---	--

A continuación se resumen las Recomendaciones correspondientes.

Tabla de Recomendaciones

Referencias: Para las recomendaciones basadas en la evidencia (reformuladas o adoptadas) se presenta la dirección y la fuerza con las flechas y colores descriptos en la metodología GRADE (Ver Anexo Metodológico General)

DIRECCION DE LA RECOMENDACION	A FAVOR EN CONTRA	FUERZA DE LA RECOMENDACION	
		FUERTES	DEBIL
		↑↑	↑
		↓↓	↓

Referencias: * Recomendación sustantiva; PBP: Punto de Buena Práctica;
□ Recomendación por opinión de expertos.

PREVENCIÓN DE LA ROP	
DF	RECOMENDACION
1.1.	PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS DE LA PREMATUREZ
	En RN prematuros, ¿cuáles son los ER/EP que causan o aumentan/reducen la incidencia de ROP?
*	Se sugiere aplicar las medidas adecuadas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ROP en todo recién nacido prematuro con peso al nacer menor de 1500 g y/o con una edad gestacional igual o menor a 32 semanas. Comentario: Se debe incluir en este grupo, a los casos inusuales definidos como RN con peso de 1500 gramos o más y/o una edad gestacional mayor a 32 semanas y los siguientes factores de riesgo asociados: oxigenoterapia, retardo de crecimiento intra o extrauterino, transfusiones, sepsis, administración temprana de Eritropoyetina.
PBP	Se sugiere administrar una serie única de corticoides prenatales (betametasona o dexametasona) a todas las mujeres con amenaza de parto prematuro entre las 24 (*) y 34 semanas de edad gestacional; aunque no se haya demostrado que su uso se asocia con una disminución del riesgo de ROP. (Dos dosis de 12 mg de betametasona administradas con un intervalo de 24 horas por vía intramuscular; o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona administradas cada 12 horas por vía intramuscular.) Comentario: Esto se debe a sus importantes beneficios en la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada a la ROP (EMH, uso de oxígeno, HIV, ECN, Sepsis) sumado a la ausencia de efectos adversos en la madre y el feto y a una administración fácil y económica. (*). Actualmente debiera considerarse incluir a las mujeres con 23 semanas de gestación, dado que el límite de la viabilidad fetal comienza en dicha semana.
PBP	Se sugiere considerar la administración de series repetidas de corticoides prenatales a embarazadas que se encuentran antes de la semana 34 de gestación y persisten con amenaza de parto prematuro luego de recibir una serie inicial (igual dosis y vía que en serie única repetidas cada semana) Comentario: Esto se debe a sus importantes beneficios en la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada a la ROP (EMH, uso de oxígeno, HIV, ECN, Sepsis) sumado a la ausencia de efectos adversos en la madre y el feto y a una administración fácil y económica.
PBP	Se sugiere administrar surfactante en forma selectiva a los recién nacidos prematuros sintomáticos con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) que requieran ser intubados, a pesar de ser estabilizados previamente con CPAP. Comentario: Si bien no se asocia con una disminución del riesgo de ROP, esto se debe al menor riesgo de enfermedad pulmonar crónica o muerte.
PBP	No se sugiere utilizar ibuprofeno o indometacina en forma profiláctica para el cierre del DAP en niños prematuros. Comentario: Esto se debe a que no disminuye el riesgo de ROP y se asocia a efectos

	adversas gastrointestinales y renales. Además, un porcentaje elevado cierra el DAP espontáneamente a los 3 días.
PBP	Se sugiere utilizar ibuprofeno o indometacina endovenosos en el tratamiento del DAP hemodinámicamente significativo (selectivo). (Indometacina 3 dosis a 0.2 mg / kg / dosis cada 12 horas , ibuprofeno: dosis inicial de 10 mg/kg/dosis, seguido de 5 mg/kg a las 24 y las 48 horas) Comentario: Si bien no se asocia con una disminución del riesgo de ROP, se justifica su uso para lograr el cierre del DAP.
PBP	No se sugiere utilizar cursos prolongados de tratamiento con indometacina para el cierre del DAP en recién nacidos prematuros. Comentario: Esto se debe a que no disminuye el riesgo de ROP y, comparado con el curso breve, no muestra diferencias en el cierre, retratamiento, reapertura y ligadura quirúrgica del DAP e incrementaría el riesgo de enterocolitis necrotizante.
†	No se recomienda ofrecer suplementación rutinaria de Vitamina E endovenosa en recién nacidos prematuros. Comentario: Si bien reduce el riesgo de hemorragia endocraneana y de ROP severa y ceguera (solo en los menores de 1500 g de peso al nacer), aumenta significativamente el riesgo de sepsis.
1.2. PREVENCIÓN DE INFECCIONES	
PBP	Se sugiere la implementación de las mejores prácticas disponibles para mejorar la adherencia al lavado de manos. Comentario: Si bien no hay suficientes evidencias que demuestren su efectividad, el lavado es una de las principales estrategias para reducir las infecciones intrahospitalarias y secundariamente la incidencia de ROP y la morbilidad asociada.
PBP	Se sugiere la implementación de las medidas disponibles para el uso racional de ATB durante la atención neonatal Comentario: No existen evidencias que evalúen específicamente el efecto de la implementación de medidas para incrementar el uso racional de ATB para reducir las infecciones IH y secundariamente la incidencia de Retinopatía del Prematuro. Sin embargo, existe evidencia que demuestra que el uso racional de antibióticos disminuye las infecciones intrahospitalarias y aumenta su prescripción apropiada.
PBP	Se sugiere implementar las prácticas de manejo seguro de catéteres venosos centrales. Comentario: No hay evidencias que evalúen la implementación de estas medidas para reducir las infecciones IH y secundariamente la incidencia de ROP. Sin embargo, los catéteres venosos centrales son una fuente importante de infecciones en RN prematuros.
†	Ante la falta de disponibilidad de lactoferrina exógena, se sugiere considerar el uso de la alimentación enteral utilizando calostro y leche humana en RN prematuros. Comentario: Esto se debe a las propiedades anti-infecciosas y de reducción de la ROP de la lactoferrina presente en ella.
1.3. PREVENCIÓN DE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRA-UTERINO	
* PBP	Se sugiere extremar las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de ROP en RN Prematuros que presentan pobre ganancia de peso luego del nacimiento (RCEU). Comentario: Esto se debe al mayor riesgo de ROP que presentan estos niños para dicha patología.
PBP	Se recomienda emplear la edad gestacional y el peso al nacer, independientemente de la restricción de crecimiento extrauterino, como criterios para la pesquisa de ROP y no emplear únicamente la ganancia de peso en las primeras semanas de vida como criterio para definir la pesquisa de ROP.
PBP	Se sugiere el empleo la alimentación trófica temprana, de ser posible el primer día de vida, con leche humana (LH) fresca, leche humana de Banco o fórmula si éstas no estuvieran disponibles. Comentario: La dosis recomendada inicial es de 15 a 25 ml / kg / día en menores de 1000 g, y de 20 a 30 ml/kg/día por gavage en mayores de 1000 g y se sugiere mantenerla durante los primeros 3 a 5 días. Luego aumentar de 20 a 30 ml/kg/día.

	Luego aumentar de 20 a 30 ml/kg/día, hasta alcanzar alimentación enteral total (160-200 ml/kg/día).
PBP	Se sugiere la implementación de todas las estrategias posibles para facilitar la alimentación del recién nacido prematuro con leche de su propia madre. Comentario: Las estrategias incluyen: lactario para extracción de leche humana, provisión de bombas de extracción, facilitar la permanencia en residencia para madres, acceso irrestricto a las UCIN, fomentar el contacto piel a piel. Cuando la leche materna no estuviera disponible se sugiere utilizar leche humana de banco.
PBP	Se sugiere considerar el empleo de fortificadores de leche humana en la alimentación de los recién nacidos prematuros así como el uso de probióticos (aún no disponibles en nuestro país) Comentarios: No hay evidencias que la fortificación de la alimentación y el uso de probióticos disminuya el riesgo de ROP, pero los fortificadores podrían contribuir a reducir la restricción de crecimiento extra-uterino y los probióticos reducirían la mortalidad y el riesgo de ECN
PBP	En RNP internados en la UCIN se sugiere el inicio de la nutrición parenteral total desde el nacimiento, combinándola con la alimentación enteral. Comentario: A pesar de que no hay evidencias de que la misma disminuya el riesgo de ROP; esto constituye una estrategia para evitar los déficits de aminoácidos (requerimientos 4 g/kg/día) y energía (requerimientos 90-110 kcal/kg/día) con el objetivo de disminuir la restricción de crecimiento extrauterino.
1.4.	PREVENCIÓN DE LA ANEMIA
PBP	Se sugiere realizar el clampeo tardío del cordón umbilical en los RN prematuros. Comentario: A pesar de que no hay evidencias de que disminuya el riesgo de ROP, esto se asocia con menor necesidad de transfusiones por anemia, mejor estabilidad circulatoria, menor riesgo de hemorragia intraventricular (todos los grados) y de enterocolitis necrotizante.
PBP	Se sugiere utilizar niveles bajos de hemoglobina y/o hematocrito (tal como se detallan en la Tabla 1 en PC: Prevención de ROP) para indicar transfusiones. Comentario: Si bien no hay evidencias que el uso restrictivo de transfusiones reduzca el riesgo de ROP, la morbilidad o mortalidad, sí reduce moderadamente las exposiciones a las transfusiones.
PBP	Se sugiere minimizar el número y volumen de sangre extraída para estudios de laboratorio, utilizando métodos de monitoreo no invasivos y técnicas de micrométodo. Comentario: Aunque no hay evidencias de que el control de las extracciones sanguíneas disminuya el riesgo de ROP, esto disminuye el riesgo de anemia y necesidad de transfusiones.
†	No se recomienda administrar EPO en forma temprana (antes de los 8 días de vida) pues aumenta en forma significativa la ROP severa. Comentario: Aunque disminuye el número y volumen de transfusiones, el impacto clínico es limitado.
†	Se sugiere considerar el uso de EPO en forma tardía (después de los 7 días de vida) ya que no se ha demostrado incremento de la ROP. Comentario: Si bien se asocia con una discreta reducción de la necesidad de transfusiones, no se asocia con disminución de la morbimortalidad en prematuros ni al riesgo de la exposición a donantes pues muchos de estos niños se transfunden en la primera semana de vida.
†	Se sugiere considerar la suplementación con hierro enteral a una dosis de 2 a 3 mg/kg/día a partir de las dos semanas de edad postnatal en recién nacidos prematuros. Comentario: Si bien no disminuye la frecuencia de ROP, disminuye los riesgos de anemia ferropénica en prematuros
1.5.	MANEJO DE LA OXIGENOTERAPIA
PBP	En nacidos prematuros en sala de partos, se sugiere iniciar la reanimación empleando Ventilación a Presión Positiva con niveles bajos de oxígeno (entre 30% y 50%) y monitorear la saturación de oxígeno en todo momento.

	Comentario: Si bien no se reportan diferencias en la incidencia de ROP según la concentración de oxígeno empleada en la reanimación del recién nacido, esta medida incrementaría la sobrevida.
PBP	Se sugiere que las salas de parto estén provistas de mezclador de aire y oxígeno (blender) y oxímetro de pulso de manera de monitorear regularmente los niveles de saturación de oxígeno y alcanzar los niveles deseados a los: 3 minutos: 70% - 75% 5 minutos: 80% - 85% 10 minutos: 85% - 95%
PBP	Se sugiere ajustar los niveles de oxígeno (incremento o reducción) cada 90 segundos, tomando como referencia los parámetros esperados a los 3, 5 y 10 minutos.
	Se recomienda monitorizar permanentemente la saturación de oxígeno, utilizando un oxímetro de pulso; mantener la saturación de oxígeno entre 89% y 94% y colocar la alarma de saturación mínima en 88% y la de saturación máxima en 95% en todos los niños prematuros a los que se este administrando oxígeno. Comentario: Esto debe realizarse con cualquier sistema de suministro de oxígeno (ARM en cualquier modalidad, CPAP, halo, bofetera, libre) en cualquier circunstancia (internación, traslado, traslados, cirugías, anestesia) e independientemente de la duración de la oxigenoterapia.
PBP	Se sugiere que todas las Unidades de Cuidados Intensivos cuenten con mezcladores (blenders) de aire comprimido y oxígeno y oxímetros ambientales para controlar periódicamente la FiO ₂ (fracción inspirada de oxígeno), especialmente cuando hay discordancias entre la mezcla indicada y las saturaciones logradas.
PBP	Se sugiere que al aspirar un tubo endotraqueal se utilice una Bolsa de Reanimación conectada a un mezclador. Comentario: Esto se realiza para que el niño reciba la misma concentración de oxígeno que estaba recibiendo y, para evitar episodios de hipoxia o hiperoxia, considerar otras estrategias (aumento de la PIM y la FR), en lugar de "preoxigenar" al niño aumentando la FiO ₂ .
PBP	Se sugiere contar con flujímetros (flowmeters) de bajo flujo (1 a 3 litros/minuto) y comunes de 15 litros/minuto. Comentario: Los de bajo flujo deberían utilizarse cuando se usan cánulas nasales. Cuando se utiliza halo, el flujo debería ser de 8 a 10 litros/minuto con un mínimo de 5 l en los pacientes más pequeños. En CPAP es recomendable utilizar el flujo más bajo para alcanzar el PEEP deseado.
1.6.	PREVENCIÓN DEL DOLOR
PBP	Se sugiere el uso de métodos no farmacológicos para reducir el dolor (sucrosa, lactancia materna y artificial, método canguro), cuando se realizan procedimientos dolorosos rutinarios en recién nacidos. Comentario: A pesar de que no hay evidencias de que disminuyan el riesgo de ROP, se ha demostrado un efecto analgésico lo que contribuye a mejorar el bienestar y estabilidad de los niños.
1.7.	PREVENCIÓN DEL ESTRÉS
PBP	Se sugiere implementar medidas de "cuidado del desarrollo" tales como anidamiento y estimulación de los sentidos. Comentario: Si bien no disminuiría la incidencia de ROP, contribuyen al bienestar de los

	<i>RN prematuros y podrían mejorar su desarrollo neurológico.</i>						
PBP	<i>Se sugiere la reducción de la luz ambiental en los momentos de descanso del RN Prematuro si bien esto NO reduciría la incidencia de ROP.</i>						
2.	¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la pesquisa de ROP para reducir la severidad de las secuelas y mejorar la calidad de vida?						
2.1.	ESTRATEGIAS DE SELECCIÓN DE PACIENTES POR PESO, EG Y PATOLOGÍA						
* II	<p><i>Se recomienda realizar pesquisa para detección de ROP en todo recién nacido con peso al nacer de < 1500 g y/o de 32 semanas o menos de EG y todo niño de entre 33 y 36 semanas de EG, con cualquier peso, que presente al menos una de las situaciones identificadas como factores de riesgo de ROP.</i></p> <p><i>Comentario: los factores de riesgo más importantes son oxigenoterapia, retardo de crecimiento intra o extrauterino, transfusiones, sepsis, administración temprana de Eritropoyetina</i></p>						
* PBP	<p><i>Se sugiere extremar las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de ROP en RN Prematuros con RCIU y que nacen con un peso ≥ 1500g y/o EG > de 32 s.</i></p> <p><i>Comentario: Esto se debe al mayor riesgo que presentan estos niños para dicha patología.</i></p>						
2.2.	HORIZONTE TEMPORAL DE LA PESQUISA						
* II	<p><i>Se recomienda que el primer examen para la pesquisa de ROP se realice de acuerdo al siguiente esquema:</i></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">EG al nacer (en semanas)</td> <td style="text-align: center;">Inicio de los exámenes oftalmológicos (en semanas post-natales)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">22</td> <td style="text-align: center;">9^a</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">23</td> <td style="text-align: center;">8^a</td> </tr> </table>	EG al nacer (en semanas)	Inicio de los exámenes oftalmológicos (en semanas post-natales)	22	9 ^a	23	8 ^a
EG al nacer (en semanas)	Inicio de los exámenes oftalmológicos (en semanas post-natales)						
22	9 ^a						
23	8 ^a						
* II	<p><i>Se recomienda que los niños mayores de 33 semanas de EG al nacer que hayan recibido oxígeno o presenten factores agravantes, sean examinados entre la 1^a y 2^a semana post natal para confirmar si se ha completado la vascularización de la retina.</i></p> <p><i>Comentario: De ser así, no es necesario continuar con los exámenes; en caso contrario se realizarán a criterio del Oftalmólogo. Si un niño recibe el alta médica antes del momento recomendado para el control oftalmológico, éste debe ser realizado antes del egreso.</i></p>						
* II	<p><i>Se recomienda que la pesquisa se repita cada semana o más frecuentemente si hay:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio 3 de ROP en cualquier zona de la retina • Cualquier estadio de ROP en Zona I o Zona II posterior • Presencia de enfermedad plus • Presencia o sospecha de ROP agresiva posterior • Vascularización inmadura en Zona I o Zona II posterior <p><i>Cada una a dos semanas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vascularización inmadura en Zona II posterior • Estadio 2 de ROP en Zona II • Inequivoca regresión de ROP en Zona I <p><i>Cada dos semanas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio 1 de ROP en Zona II 						

	<ul style="list-style-type: none"> • Vascularización inmadura en Zona II • Inequivoca regresión de ROP en Zona II <p>Cada tres semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio 1 o 2 en Zona III • Regresión de ROP en Zona III
PBP	<p>Se sugiere registrar adecuadamente los resultados de cada examen oftalmológico, detallando la zona, estadio y extensión en términos de "horas reloj" de cualquier tipo de ROP y la presencia de enfermedad pre-plus o enfermedad plus.</p> <p>Comentario: Estas notas deben incluir la recomendación sobre el momento de realización del siguiente examen (en caso de que sea necesario) y deben ser archivadas en la historia clínica del recién nacido.</p> <p>Antes de realizar el primer examen oftalmológico, además de informar oralmente a los padres sobre el procedimiento de pesquisa, se les debe entregar información escrita aclaratoria.</p>
††	<p>Se recomienda suspender los exámenes oftalmológicos en recién nacidos SIN ROP cuando la vascularización se ha extendido a la Zona III</p> <p>Comentario: Esto se debe a que en ellos el riesgo de desarrollar ROP que amenace la visión es mínimo en ese momento. Esta situación usualmente ocurre luego de las 36 semanas completas de edad post-menstrual.</p>
PBP	<p>Se sugiere que en presencia de ROP, la pesquisa de enfermedad activa sea discontinuada cuando algunas de las siguientes características esté presente en por lo menos 2 exámenes sucesivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falta de incremento de la severidad de la enfermedad; • Resolución parcial que progresa a completa; • Cambio de color del reborde de rosa salmón a blanco. • Transgresión de los vasos a través de la línea demarcatoria; • Comienzo del proceso de reemplazo de las lesiones de ROP activa por parte de tejido cicatrizal. <p>Comentario: Una vez finalizada la pesquisa para ROP potencialmente tratable, podrían continuarse los exámenes oftálmicos en caso de que el oftalmólogo considere que existe una probabilidad de identificar secuelas oftálmicas significativas posibles de ser tratadas.</p>
2.3-	PREPARACION DEL NIÑO/A PARA LA PESQUISA
PBP	<p>Para dilatar la pupila del RN para la pesquisa para ROP, se sugiere instilar una gota de una solución combinada de fenilefrina al 5% con tropicamida al 0,5% en cada ojo, en 2 o 3 dosis, con 15 minutos de diferencia entre una aplicación y otra.</p>
PBP	<p>Se sugiere utilizar la menor cantidad posible de gotas midriáticas para dilatar las pupilas, monitorizando durante el proceso la frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial del RN.</p> <p>Comentario: Esto se realiza para minimizar la posibilidad de absorción en otras áreas cercanas al ojo.</p>
††	<p>Se recomienda utilizar gotas anestésicas previo al examen oftalmológico (hidroclorato de proparacaina 0,5% 1 a 2 gotas 30 a 60 segundos antes), especialmente si se utilizará separador (espéculo) palpebral.</p>
††	<p>Se recomienda emplear otras técnicas para mejorar el confort durante el examen</p>

	oftalmológico del recién nacido para la pesquisa de ROP, tales como: administración de una solución de sucrosa, acucarlo, envolverlo con la sábanas y/o el uso de un chupete.
PBP	Se sugiere que el examen oftalmológico para la pesquisa de ROP sea lo más corto posible, y se tomen las precauciones necesarias para resolver con prontitud y eficiencia cualquier situación de riesgo que se pudiera presentar como efectos en la TA, la FC y la función respiratoria del RN
2.4.	PESQUISA CON OBI Y RETCAM
*	Se recomienda emplear OBI para realizar la pesquisa de ROP.
††	Comentario: Alternativamente podrían utilizarse sistemas de obtención de imágenes digitales cuando no se cuenta con oftalmólogos entrenados en el diagnóstico de esta patología ya que permitiría transferir las imágenes a centros de diagnóstico alejados que cuenten con especialistas entrenados. También puede ser útil para documentar objetivamente los hallazgos en el fondo de ojo y como método de docencia e investigación
††	Se recomienda emplear el espéculo palpebral y el identador escleral para visualizar las regiones periféricas de la retina. Comentario: Durante el procedimiento, monitorear los niveles de tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de O ₂ , ya que pueden descender durante su realización.
††	No se recomienda usar alcohol isopropílico (70%) y gluconato de clorhexidina (4%) como desinfectantes del espéculo palpebral y el identador escleral. Comentario: Esto se debe a que los mismos no serían efectivos contra el adenovirus, el cual puede ocasionar una infección mortal en neonatos
PBP	Se sugiere desinfectar el espéculo palpebral e identador escleral, lavándolo con agua y detergente, y desinfectándolo durante 5-10 minutos con alcohol etílico al 70%. Comentario: Después de la desinfección es conveniente enjuagar con agua y secar con una gasa limpia antes de emplearlo de nuevo.
3.	En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es la efectividad/seguridad del tratamiento indicado según criterios de severidad para la curación/remisión/ y/o reducción de la incidencia de complicaciones y secuelas por esta enfermedad?
3.1.	CRITERIOS PARA INDICAR TRATAMIENTO EN ROP SEVERA
*	Se recomienda que el tratamiento de ROP se realice en caso de presentarse alguna de las siguientes situaciones:
††	<ul style="list-style-type: none"> • Zona I: cualquier Estadio de ROP con enfermedad plus; • Zona I, Estadio 3, SIN enfermedad plus; • Zona II, Estadio 3, CON enfermedad plus.
* †	Se sugiere considerar el tratamiento de ROP en caso de presentarse la siguiente situación: ROP en Zona II, Estadio 2, CON enfermedad plus.
* PBP	Se sugiere tratar dentro de las 48 hs. a los niños con ROP agresiva posterior. En el resto de los casos, se sugiere tratarlos dentro de las 72 hs de diagnosticada. Comentario: Esto se debe a que la ROP agresiva posterior presenta una evolución muy rápida y de gravedad, por lo que es una urgencia oftalmológica. En los demás casos de ROP que requieren tratamiento, se asegura un resultado más favorable al evitar demoras en el mismo.

PBP	Se sugiere que el oftalmólogo tratante explique a los padres la necesidad de tratamiento y obtener consentimiento informado antes de realizar el procedimiento.
PBP	Se sugiere que los niños que requieran tratamiento luego de haber sido dados de alta de su internación, sean reingresados a una unidad neonatal (o en su defecto pediátrica) con cuidados intensivos.
3-2.	TRATAMIENTO CON DIODO LÁSER VS. OTROS TRATAMIENTOS
* †	Se recomienda la terapia con láser diodo transpupilar como primera línea de tratamiento de ROP.
PBP	Se sugiere que los niños sean tratados en la misma Unidad neonatal con sedación y analgesia. Comentario: Puede realizarse el tratamiento en un quirófano con anestesia general pero esto demora más tiempo y requiere un anestesista pediátrica, además del control del médico neonatólogo y enfermería entrenada.
PBP	Se sugiere que no se utilice la anestesia tópica como único medio para proveer analgesia en el tratamiento de la ROP. Comentario: es necesario la sedación/analgesia o anestesia
PBP	Se sugiere asegurar la realización del tratamiento dentro de las 48 a 72 hs (según la gravedad de la ROP). Comentario: En caso que la UCIN donde se encuentra internado el niño no cuente con Oftalmólogo entrenado y/o equipo para efectuar el tratamiento el mismo debería realizarse con la asistencia a la misma UCIN de otro Oftalmólogo con equipo portátil o, en su defecto, con derivación programada a otro centro.
3-3.	PROCEDIMIENTOS PARA TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS (BEVACIZUMAB)
* †	Se sugiere considerar la monoterapia intravítrea con bevacizumab (sin necesidad de la fotocoagulación con láser) antes que se desarrolle el desprendimiento de retina en ROP grado 3 plus en Zona I (no en Zona II), con hemorragias, pupila rígida, neovascularización intravítrea (con mínima fibrosis) o AP-ROP. (Dosis 0,625 mg a través de pars plana a 4mm del limbo) Comentario: Esto se debe a que en estos casos la fotocoagulación con láser tiene un muy bajo porcentaje de éxito.
* †	Se sugiere que los niños tratados con bevacizumab sean seguidos un tiempo muy prolongado dado el riesgo de recurrencia tardía de la enfermedad
4.	En RN Prematuros con ROP severa tratados, ¿Cuál es la efectividad / seguridad del seguimiento alejado y la rehabilitación para la reducción de incidencia de complicaciones y secuelas (retardo en el neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, su efecto en la inserción social y calidad de vida) ?
4.1.	Duración del seguimiento a largo plazo
□	Se sugiere realizar los controles oftalmológicos de los niños prematuros a los 3, 6, 9 y 12 meses y, posteriormente una a dos veces por año de acuerdo a los hallazgos. En caso de niños tratados por ROP, se sugiere que estos controles continúen hasta la vida adulta.
4.2.	Derivación a estimulación visual temprana (selección de pacientes y momento)
□	Se sugiere realizar la derivación a estimulación visual temprana lo más precozmente posible, desde los primeros meses de vida e incluso desde la internación neonatal a los niños que hayan presentado algún Grado de ROP.

4-3.	Derivación a educación especial para disminuidos visuales/ciegos (selección de pacientes y momento)
□	<i>Se sugiere que los niños ciegos y/o disminuidos visuales sean integrados lo más precozmente posible a la educación formal, ya sea común, especial o integrada de acuerdo a las características de su discapacidad, de su familia y de la oferta educativa de su comunidad.</i>

Para mayor información sobre el análisis de la evidencia, la bibliografía y la construcción de las Recomendaciones a partir de las mismas consultar:

PC 1 PREVENCIÓN DE ROP

PC 2 DIAGNÓSTICO DE ROP

PC 3 TRATAMIENTO DE ROP

PC 4 SEGUIMIENTO DE ROP

Sección ANEXOS

Para más información metodológica, consultar los anexos respectivos que se detallan a continuación.

ANEXO METODOLÓGICO GENERAL

ANEXO METODOLÓGICO A BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

ANEXO METODOLÓGICO B MANUAL SIGN

ANEXO METODOLÓGICO 1 – GRADE PC 1.1

ANEXO METODOLÓGICO 2 – GRADE PC 1.2

ANEXO METODOLÓGICO 3 – GRADE PC 1.3

ANEXO METODOLÓGICO 4 – GRADE PC 1.4

ANEXO METODOLÓGICO 5 – GRADE PC 1.5

ANEXO METODOLÓGICO 6 – ELABORACION DE NOVO – PC 3.3.a.

RECOMENDACIONES REFERIDAS A LA PREVENCIÓN DE ROP

1. En RN prematuros, ¿cuáles son los FR/FP que causan o aumentan/reducen la incidencia de ROP?

1.1. PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS DE LA PREMATUREZ

1.1.a En RN prematuros, el menor peso y edad gestacional al nacer ¿incrementan el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

En la GPC del Colegio Real, se reportan los datos de edad gestacional y peso al nacer en los recién nacidos con ROP identificados por medio de programas de pesquisa de países europeos.* Sobre un total de 10.481 RN pesquisados, se identificaron 643 RN con ROP que comprometía la visión -ROP grave que requiere tratamiento- (se contaba con los datos de la edad gestacional y peso al nacer en 630 y 584 RN, respectivamente).

Sin embargo, la distribución de estos casos según peso y edad gestacional es muy diferente a la observada en la Argentina, según datos del registro del Programa Nacional de ROP entre los años 2008-2012, sobre un total de 789 niños tratados por ROP grave (Tabla 1 y 2).†

Tabla 1. Distribución de casos de ROP grave según edad gestacional

Edad gestacional	Datos provistos por la GPC del Colegio Real	Datos provistos para Argentina 2008-2012
< 29 semanas	94% (593/630)	54% (427/789)
30-31 semanas	5% (29/630)	22% (176/789)
≥ 32 semanas	1% (8/630)	24% (186/789) (**)

Nota: (**) hasta 36 semanas

Tabla 2. Distribución de casos de ROP grave según peso al nacer

Peso al Nacer	Datos provistos por la GPC del Colegio Real	Datos provistos para Argentina 2008-2012
<1251 gramos	91% (532/584)	71% (563/789)
≥ 1251 – 1499 gramos	3% (15/584)	13% (105/789)
≥ 1500 – 2300 gramos	1% (8/584)	15% (121/789) (***)

Nota: (***) hasta 2870 gramos.

Fuente: GPC del Colegio Real. Programa Nacional de ROP. Ministerio Salud de la Nación (Argentina)

* Los datos provienen de una síntesis de 23 estudios publicados en el Reino Unido hasta el año 2008.

† Aún cuando los datos del Programa Nacional de ROP corresponden a un período de tiempo posterior a los reportados en la GPC del Reino Unido, puede observarse, en la Argentina, un desplazamiento de los casos de ROP a los RN de mayor peso y edad gestacional.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del menor peso y edad gestacional en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

El menor peso y edad gestacional aumentan el riesgo de ROP. Si bien en los países de alto ingreso (como los europeos), este riesgo se concentra en la actualidad en los niños de 29 semanas de edad gestacional o menor y de 1250 g de peso al nacer o menor, la evidencia local muestra que no sucede lo mismo en países de medianos o medianos/altos ingresos como Argentina.

La evidencia es de tipo local, de tipo descriptiva (CALIDAD MUY BAJA +000).

2. Balance de beneficios y riesgos

*En nuestro país, el riesgo de ROP se extiende a prematuros de mayor peso y edad gestacional, especialmente en aquellos de 1500g y más y/o de mayores de 32 semanas de edad gestacional, denominados **casos inusuales**, que **constituyen casi la cuarta parte de los niños con ROP grave que requieren tratamiento**. Por ello, la falta de inclusión de los casos inusuales, supone un riesgo elevado desde la perspectiva sanitaria.*

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

En la Argentina, la consideración de casos inusuales como grupo a incluir en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ROP, ha sido una práctica recomendada por el Programa Nacional desde que cuenta con información sobre la epidemiología de esta enfermedad, que evidencia el riesgo mayor de este grupo de RN. Por tanto, es una práctica que es aceptada por los profesionales de las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN), lo que incrementa su implementación.

Si bien no se disponen de estudios económicos que determinen la costo-efectividad de esta práctica en el contexto argentino, los miembros del ETI consideran que, aún cuando la inclusión de esta población implicaría mayores costos por los recursos que requieren ser destinados a medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento para una población más amplia, las consecuencias económicas y no económicas de no incluirlos serían aun mayores.

1.1. a. 1. Punto de Buena Práctica Clínica: Declaración del ETI sobre peso y edad gestacional y riesgo de ROP

- * *Se sugiere aplicar las medidas adecuadas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ROP en todo recién nacido prematuro con peso al nacer menor de 1500 g y/o con una edad gestacional igual o menor a 32 semanas.*

PBP *Comentario: Se debe incluir en este grupo, a los casos inusuales definidos como RN con peso de 1500 gramos o más y/o una edad gestacional mayor a 32 semanas y los siguientes factores de riesgo asociados: oxigenoterapia, retardo de crecimiento intra o extrauterino, transfusiones, sepsis, administración temprana de Eritropoyetina.*

* Recomendación sustantiva

Justificación: Las características epidemiológicas de nuestra población obligan a ampliar los rangos de peso y edad gestacional de prematuros en riesgo de presentar

ROP.

1.1.b. **En embarazadas que presentan amenaza de parto prematuro, el tratamiento con corticoides prenatales, ¿reduce el riesgo de ROP?**

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Los corticoides prenatales constituyen una de las prácticas establecidas en embarazadas con amenaza de parto prematuro dado que se ha demostrado reducen la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos. Los corticoides aceleran la maduración del pulmón y reducen el número de prematuros que mueren o sufren complicaciones respiratorias o de otro tipo.

Se identificaron 3 RS sobre el efecto de los corticoides en la madre y el recién nacido. La primera de estas RS (Devender, 2007)¹ no incluyó la evaluación de ROP como resultado primario o secundario; sin embargo, las dos RS, que evaluaron distintos regímenes de tratamiento, lo incluyeron como resultado secundario.^{2,3}

Resultados del efecto del uso de corticoides prenatales en la incidencia de ROP

Las dos RS que evaluaron el efecto del uso de corticoides prenatales, no encontraron que este tuviera algún efecto en la incidencia de la ROP.

- 1++
 - En la RS de Crowther C. y col. (2010), que compara **el uso de dosis repetidas de corticoides** en madres que luego de un curso inicial de corticoides, permanecieron en riesgo 7 o más días vs. su no administración, **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ROP entre ambos grupos**(dosis repetida vs. placebo/no tratamiento)(Riesgo Relativo: 1,02; IC95% [0,81-1,28]). (Evidencia ALTA calidad). Ver Tabla 1 en el Anexo Metodológico PC 1.1.
- 1++
 - En la RS de Brownfoot FC y col. (2013), que compara **diferentes regímenes de corticoides**, con el propósito de determinar aquel que tendría mayores beneficios para la madre y el RN, la ROP fue evaluada como resultado secundario, **no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados (betamesona vs. dexametasona)**. (Evidencia BAJA calidad). Ver Tabla 2 en el Anexo Metodológico PC 1.1

Otros resultados del efecto del uso de corticoides prenatales

A pesar de que el uso de corticoides no modifica la incidencia de ROP, su uso tiene efectos significativos en otros resultados de crítica importancia para la madre y el recién nacido.

Uso de Corticoides prenatales vs. placebo en mujeres con amenaza de parto prematuro (2006)

Una revisión sistemática de 21 ensayos clínicos que incluyó 3885 mujeres y 4269 RN mostró que, un sólo curso de corticoides administrados a la madre⁴:

Resultados en la madre

No incrementan el riesgo de muerte, corioamnionitis ni sepsis puerperal

Resultados en el Recién Nacido

Reduce el riesgo de muerte neonatal en un 31%, con un rango entre 19% y 42% (Riesgo Relativo: 0,69 IC95% [0,58-0,81]).

Reduce el riesgo de distress respiratorio en un 34%, con un rango entre 27% y 41% (Riesgo Relativo: 0,66 IC95% [0,59-0,73]).

Reduce el riesgo de hemorragia cerebroyentricular en un 34%, con un rango entre 31% y 57% (Riesgo Relativo: 0,54 IC95% [0,43-0,69]).

Reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante en un 54%, con un rango entre 26% y 71% (Riesgo Relativo: 0,46 IC95% [0,29-0,74]).

Reduce el uso de soporte ventilatorio e internaciones en terapia intensiva en un 20%, con un rango entre 1% y 35% (Riesgo Relativo: 0,80 IC95% [0,65-0,99]).

Reduce el riesgo de infecciones sistémicas en las primeras 48 horas en un 44%, con un rango entre 15% y 62% (Riesgo Relativo: 0,56 IC95% [0,38-0,85]).

Dosis repetidas de corticoides en mujeres que persisten con amenaza de parto prematuro (2007)

Una de estas RS evaluó el uso de dosis repetidas de corticoides en madres que luego de un curso inicial de corticoides, permanecieron en riesgo 7 o más días.² Se incluyeron 10 estudios, con un riesgo de sesgo bajo o moderado. La edad gestacional de la mujer en los estudios incluidos fue desde 30 hasta 32 semanas. El curso de corticoides evaluado fue un curso inicial de betametasona, 12 mg/dosis (intramuscular), repetida con intervalos semanales, hasta la semana 34.

Se encontró que el uso de dosis repetida presentó mejores resultados en comparación con el uso de placebo o ningún tratamiento:

Beneficios y riesgos en la madre

No incrementan el riesgo de muerte, corioamnionitis³ ni sepsis puerperal.

Beneficios y riesgos en el Recién Nacido

Reduce el riesgo de distress respiratorio en un 17%, con un rango entre 9% y 25% (Riesgo Relativo: 0,83 IC95% [0,75-0,91]). Se necesitarían tratar 17 madres con dosis repetidas para evitar un caso de distress respiratorio: se evitarían 60 casos de distress respiratorio por cada 1000 madres tratadas.

Reduce el riesgo de un evento serio neonatal en un 16%, con un rango entre 6% y 25% (Riesgo Relativo: 0,84 IC95% [0,75-0,94]). Se necesitarían tratar 30 madres con dosis repetidas para evitar un evento serio neonatal: se evitarían 30 eventos neonatales serios por cada 1000 madres tratadas.

Reduce el uso de ventilación mecánica, suplementación con oxígeno, surfactante e inotrópicos.

En RN expuestos a corticoides, se observó una reducción en algunas medidas del crecimiento fetal (peso, estatura y circunferencia cefálica media)⁴. Al momento del alta y en el seguimiento posterior a los 18 meses, no se encontraron diferencias entre los grupos. La mayoría de los estudios

²A excepción de mujeres en las que el parto prematuro se produjo por ruptura prematura de membranas, en quienes el uso de dosis repetidas se asoció en un estudio, con mayor incidencia de corioamnionitis. En este grupo, no se observaron diferencias de resultados neonatales entre ambos grupos.

³Sin embargo, estas diferencias no se corroboraron en los Z-scores o en los múltiplos de la mediana, que permiten ajustar estas medidas por la edad gestacional.

no reportan los resultados del seguimiento a largo plazo, por lo que se requiere mayor evidencia para establecer la seguridad de los corticoides prenatales a más largo plazo.

Diferentes regímenes de corticoides prenatales en mujeres con amenaza de parto prematuro(2013)

En febrero 2013, la Colaboración Cochrane publicó una nueva RS que compara diferentes regímenes de corticoides, con el propósito de determinar aquel que tendría mayores beneficios para la madre y el RN.³Se incluyeron 12 ensayos clínicos, que incorporaron 1557 mujeres y 1661 recién nacidos.

Beneficios y riesgos en la madre

No se reportan resultados sobre morbilidad o mortalidad materna.

Beneficios y riesgos en el Recién Nacido

No se observaron diferencias en la mortalidad ni morbilidad neonatal al comparar el régimen de betametasona con el de dexametasona, salvo un menor riesgo de hemorragia intraventricular a favor de esta última droga (Riesgo Relativo: 0,44 IC95% [0,21-0,92]).

Se observó un mayor riesgo de sepsis neonatal cuando se comparó la dexametasona oral vs. intramuscular (todos los casos ocurrieron en RN de menos de 34 semanas de edad gestacional).

No se observó superioridad de la administración de acetato + fosfato de betametasona vs. fosfato de betametasona en un único ensayo que compara estos dos regímenes. De manera similar, el uso de una dosis de betametasona cada 12 horas vs. 24 horas, impresionan ser equivalentes.

Los autores de esta RS concluyen que la evidencia era insuficiente para determinar la superioridad de un determinado régimen de corticoides. La dexametasona podría tener algunos beneficios en la reducción de la hemorragia intraventricular y una estancia menos prolongada en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. La vía intramuscular impresiona ser más segura que la vía oral. La evidencia es insuficiente para determinar la efectividad de diferentes regímenes a largo plazo. La mayoría de los estudios se desarrollaron en centros terciarios, en países de alto ingreso, salvo por un único estudio en el caso de la RS de Crothwer y de 3, en la de Brownfoot. En países de bajo ingreso, muy habitualmente se emplea la dexametasona por ser de menor costo. De acuerdo a los resultados de la RS más reciente (2013), esta droga es equivalente e incluso podría ser superior a la betametasona.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de los corticoides en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

Serie única de corticoides: No se encontró evidencia DIRECTA del efecto en la incidencia de ROP con el uso de una serie única de corticoides en las mujeres con amenaza de parto prematuro entre las 24 y 34 semanas de edad gestacional, ya que la RS identificada no consideró este resultado.

Serie repetida de corticoides: El uso de series repetidas de corticoides prenatales en embarazadas que se encuentran antes de la semana 34 de gestación, y persisten con amenaza de parto prematuro luego de recibir una serie inicial de corticoides, no disminuye el riesgo de ROP(EVIDENCIA DE ALTA CALIDAD ++++).

Dexametasona vs. Betametasona: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ROP al comparar el uso de dexametasona vs. betametasona.

(EVIDENCIA DE BAJA CALIDAD ++00).

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios

Serie única de corticoides: Reduce significativamente la morbilidad del recién nacido por enfermedades respiratorias, neurológicas e infecciones así como la mortalidad neonatal. No afectan la morbilidad y mortalidad de la madre.

Series repetidas de corticoides: A corto plazo, produce menor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria y de otros problemas neonatales serios en las primeras semanas de vida, aunque hay insuficiente evidencia sobre sus beneficios y riesgos a largo plazo.

Dexametasona vs. Betametasona: si bien la dexametasona impresionaría asociarse a un menor riesgo de hemorragia intraventricular, la evidencia es aún insuficiente para determinar la superioridad de un régimen por sobre otro.

Riesgos

La dosis repetida se asoció con una reducción de los valores de ciertos parámetros del crecimiento del RN; la administración de dexametasona oral comparada con intramuscular se asoció con mayor riesgo de sepsis (RN menores de 34 semanas).

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI señala que la adherencia al uso antenatal de corticoides por parte de los profesionales y miembros del equipo de salud que asisten a embarazadas cursando un parto prematuro, es baja, a pesar de la evidencia sobre los beneficios asociados, tanto para la madre como el recién nacido. Las barreras podrían estar relacionadas con falta de conocimiento o de disponibilidad del recurso en el momento en que debe ser empleado, dificultades en el acceso al control prenatal en algunas áreas del país y consecuente baja detección del riesgo de amenaza de parto prematuro, no administración de corticoides en el primer nivel de atención previo a la derivación a la institución de mayor complejidad y finalmente llegada de la embarazada en periodo expulsivo que no permite la administración de corticoides.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: El ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia de otros resultados distintos a ROP, para el cual no se encontraron beneficios asociados. Dado que la búsqueda y análisis de la evidencia sólo considera RS que incluyeron ROP en sus resultados y ante la posibilidad de un sesgo de selección, el ETI formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.1.b.1. Punto de Buena Práctica Clínica: Uso de series únicas de corticoides

PBP *Se sugiere administrar una serie única de corticoides prenatales (betametasona o dexametasona) a todas las mujeres con amenaza de parto prematuro entre las 24 (*) y 34 semanas de edad gestacional; aunque no se haya demostrado que su uso se asocia con una disminución del riesgo de ROP. (Dos dosis de 12 mg de betametasona administradas con un intervalo de 24 horas por vía intramuscular; o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona administradas cada 12 horas por vía intramuscular)*

Comentario: Esto se debe a sus importantes beneficios en la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada a la ROP (EMH, uso de oxígeno, HIV, ECN, Sepsis) sumado a la ausencia de efectos adversos en la madre y el feto y a una administración fácil y económica.

(*) Actualmente debería considerarse incluir a las mujeres con 23 semanas de gestación, dado que el límite de la viabilidad fetal comienza en dicha semana.

1.1.b.2 Punto de Buena Práctica Clínica: Uso de series repetidas de corticoides

PBP *Se sugiere considerar la administración de series repetidas de corticoides prenatales a embarazadas que se encuentran antes de la semana 34 de gestación y persisten con amenaza de parto prematuro luego de recibir una serie inicio (Igual dosis y vía que en serie única repetidas cada semana)*

Comentario: Esto se debe a sus importantes beneficios en la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada a la ROP (EMH, uso de oxígeno, HIV, ECN, sepsis) sumado a la ausencia de efectos adversos en la madre y el feto y a una administración fácil y económica.

1.1.c. En recién nacidos internados en la UCIN, la administración de surfactante ¿reduce el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención.

Se identificaron tres revisiones sistemáticas (RS) que evaluaron la efectividad del uso del surfactante en RN internados en la UCIN y que incluyeron a ROP como resultado secundario. Solo se incluyó una de las RS⁴, dado que dos de ellas no cumplieron criterios de calidad suficientes para ser incluidas en el cuerpo de evidencia.^{5,6}

Resultados del efecto del uso de surfactante en la incidencia de ROP

La RS no mostró que la administración profiláctica vs. Terapéutica modifique el riesgo de ROP.

- 1++**
- En la revisión de Rojas-Reyes MJ y col.⁴ que evaluó la efectividad de la administración profiláctica vs. terapéutica de surfactante en RN prematuros internados en la UCIN, **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en:**
 - **La incidencia de ROP de cualquier estadio** [7 estudios, 3401 recién nacidos; RR típico 1.01, IC 95% 0.85 - 1.20 (I² = 66%); diferencia de riesgos = 0.00, IC 95% -0.02 - 0.02 (I² = 70%). Este resultado es el mismo cuando se realiza el análisis por subgrupo de acuerdo a la aplicación de rutina de CPAP o no. Evidencia BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico PC 1.1.Tabla 3.
 - **La incidencia de ROP grave (ROP igual o mayor a estadio 3)**[5 estudios, 2738 recién nacidos; RR típico 0.97, IC 95% 0.73 - 1.28 (I² = 0%); diferencia de riesgos = -0.00, IC 95% -0.02 a 0.02 (I² = 20%)]. Este resultado es el mismo cuando se realiza el análisis por subgrupo de acuerdo a la aplicación de rutina de CPAP o no. Evidencia MODERADA calidad. Ver Anexo Metodológico 1 PC 1.1. Tabla 3.

Otros resultados del efecto del uso de surfactante

A pesar de que el uso de surfactante de forma profiláctica vs. terapéutica no modifica la incidencia de ROP, su uso tiene efectos significativos en otros resultados de crítica importancia para el recién nacido.

- La revisión de Rojas-Reyes MJ y col. evaluó la efectividad de la administración profiláctica vs. terapéutica de surfactante en RN prematuros internados en la UCIN, incorporando distintos resultados, además de ROP. "La revisión identificó once estudios que cumplieron con los criterios de inclusión (sólo dos incluyeron la aplicación de rutina de la presión positiva continua de la vía aérea -CPAP- en el grupo de tratamiento selectivo; los nueve restantes no lo hicieron). Esta revisión encontró resultados similares a los reportados en la RS original desarrollada en el año 2001, que mostró que la administración profiláctica de surfactante en presencia de distress establecido, comparada con el tratamiento selectivo, se asociaba a menor riesgo de neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, broncodisplasia pulmonar. Sin embargo, cuando la administración profiláctica se compara con grupos de RN en quienes se aplica CPAP, los beneficios no son tan claros, e incluso el riesgo de enfermedad crónica pulmonar o muerte podría ser menor en este último grupo. Los autores concluyeron que aunque los primeros ensayos que evaluaron la efectividad del uso de surfactante en recién nacidos que presentaban mayor riesgo de SDR comparado con el uso selectivo en recién nacidos con enfermedad establecida demostraron un menor riesgo de fuga de aire y mortalidad, la evidencia proveniente de ensayos más recientes, que involucran un número mayor de recién nacidos, reflejan que la práctica actual (incluyendo mayor uso de esteroides maternos y la estabilización de rutina por medio de CPAP luego del parto) no apoyan estos resultados iniciales y **muestran un riesgo menor de enfermedad pulmonar crónica o muerte cuando se emplea la estabilización temprana con CPAP y el uso selectivo de surfactante en recién nacidos que requieren intubación.**

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del surfactante en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

En RN internados en la UCIN, la administración de surfactante de manera profiláctica vs. selectiva (terapéutica) no reduce la incidencia de ROP de cualquier estadio (EVIDENCIA DEBAJA CALIDAD ++oo) ni de ROP severa (MODERADA CALIDAD+++o).

2. Otros beneficios y riesgos

La administración selectiva de surfactante, en RN que reciben estabilización temprana con CPAP, reduce el riesgo de muerte y/o de enfermedad pulmonar crónica.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

La administración de surfactante es una práctica habitualmente realizada en las UCIN en aquellos grupos de RN que lo requieren. No existirían limitaciones de recursos económicos o capacitación del personal para implementar esta recomendación.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: El ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia de otros resultados distintos a ROP, para el cual no se encontraron beneficios asociados. Dado que la búsqueda y

análisis de la evidencia sólo considera RS que incluyeron ROP en sus resultados y ante la posibilidad de un sesgo de selección, el ETI formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.1.c.1 Punto de Buena Práctica Clínica: Uso de surfactante

PBP *Se sugiere administrar surfactante en forma selectiva a los recién nacidos prematuros sintomáticos con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) que requieran ser intubados, a pesar de ser estabilizados previamente con CPAP.*

Comentario: Si bien no se asocia con una disminución del riesgo de ROP, esto se debe al menor riesgo de enfermedad pulmonar crónica o muerte.

1.1.d. En recién nacidos internados en la UCIN, la administración de indometacina/ibuprofeno para profilaxis o tratamiento del DAP, ¿reduce el riesgo de ROP?

A menudo, un ductus arterioso persistente (DAP) complica el curso clínico en los RN prematuros y aumenta el riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), enfermedad pulmonar crónica (EPC) y muerte. Se han probado distintos tratamientos (médico con indometacina/ibuprofeno vs. quirúrgico) para la prevención y tratamiento del DAP.

La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención de ROP. Se identificaron seis RS pertinentes a la pregunta clínica que valoraron ROP como resultado secundario. Solo se incluyeron cinco, ya que una de las RS no cumplió los criterios de calidad para ser incluida en el cuerpo de evidencia. Se describen los resultados de dos RS que evalúan la incidencia de ROP asociada a la profilaxis con indometacina/ibuprofeno; dos RS que evalúan la incidencia de ROP asociada al tratamiento médico con ambas drogas y una RS que evalúa la incidencia de ROP asociada al tratamiento quirúrgico.

Uso de indometacina/ibuprofeno para profilaxis del DAP

SINTESIS DE LA EVIDENCIA

Resultados en la incidencia de ROP

Dos RS mostraron que la administración profiláctica de indometacina o ibuprofeno no se asocia con una reducción o incremento de la incidencia de ROP.

- En la RS de Fowlie P y col.⁸, que evaluó la efectividad del **uso profiláctico de indometacina endovenosa** para reducir la morbilidad y mortalidad de los RN prematuros, **no mostró diferencias estadísticamente significativas** entre el grupo que recibió la droga vs. aquel que no la recibió en:
 - **La incidencia de ROP de cualquier estadio** (5 estudios) (RR típico 1.02 [IC95% 0.92-1.12]). Evidencia MODERADA calidad. Ver Anexo Metodológico 1 PC 1.1. Tabla 4.
 - **La incidencia de ROP grave (ROP igual o mayor a estadio 3)**. (2 estudios) (RR típico 1.75 [IC95% 0.92-3.34]). Evidencia BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 1 PC 1.1. Tabla 4.

- 1++ • En la RS de Ohlsson A y col.³, que evaluó la efectividad del **uso profiláctico de ibuprofeno** para la prevención del DAP en los RN prematuros, **no se encontraron diferencias estadísticamente significativas** entre ambos grupos en:
 - **La incidencia de ROP de cualquier estadio** (4 estudios) RR típico 1,02, [IC95% 0,73-1,41]; diferencia de riesgos: 0,00 [IC95% -0,73 a -1,41]). Evidencia MUY BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 1 PC 1.1. Tabla 5.

Otros resultados del efecto del uso de indometacina/ibuprofeno

A pesar de que el uso de indometacina endovenosa e ibuprofeno para profilaxis de DAP no modifica la incidencia de ROP, su uso tiene efectos significativos en otros resultados de crítica importancia para el recién nacido.

- 1++ La indometacina profiláctica vs. su no administración se asoció con beneficios a corto plazo en RN prematuros, incluyendo una reducción en la incidencia de DAP sintomático, de ligadura quirúrgica y hemorragia intraventricular. Sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad o en el neurodesarrollo. El uso de indometacina se asociaría a efectos adversos renales (el meta análisis mostró un incremento del riesgo de RN con anuria/oligoanuria en el grupo tratado con indometacina: RR típico: 1,90 (IC 95% 1,45, 2,47).

- 1++ En la RS que evaluó el uso de ibuprofeno en forma profiláctica vs. su no administración o el uso de placebo, mostró que **el ibuprofeno redujo la incidencia de DAP en el día 3 en un 64%**, con un rango entre 54% y 71% (RR típico 0,36, [IC95% 0,29-0,46]; diferencia de riesgos: -0,27 [IC95% -0,32 a -0,21]; NNT 4 [IC95% 3 -5]); **redujo la necesidad de tratamiento de rescate con inhibidores de la ciclo-oxigenasa y de ligadura quirúrgica**. El cierre espontáneo en el grupo control fue de 58%. No se observaron diferencias en la mortalidad, hemorragia intraventricular y enfermedad pulmonar crónica.

El ibuprofeno afecta negativamente la función renal. La administración oral posee resultados similares, pero se asocia con mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (se requieren tratar 4 para que se observe un sangrado [IC95% 2 -17]).

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de la profilaxis del DAP con indometacina/ibuprofeno en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

La indometacina profiláctica no se asocia a una mayor incidencia de ROP de cualquier estadio (EVIDENCIA MODERADA CALIDAD +++o). Si bien no se encuentra asociación con ROP severa, la calidad de la evidencia es baja, por lo que no hay certezas sobre la incidencia de ROP severa asociada al uso de esta droga (EVIDENCIA BAJA CALIDAD +++o).

Un resultado similar se observa con el uso de ibuprofeno profiláctico y la incidencia de ROP de cualquier estadio (EVIDENCIA DE MUY BAJA CALIDAD +ooo).

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios: *En RN internados en la UCIN, la administración de ibuprofeno (endovenoso u oral) para profilaxis del DAP reduce el riesgo de DAP, de la necesidad de tratamiento de*

rescate con inhibidores de la ciclo-oxigenasa y de tratamiento quirúrgico.

Riesgos: A pesar de los potenciales beneficios del uso profiláctico de ibuprofeno (reducción del riesgo de DAP, de la necesidad de tratamiento de rescate con inhibidores de la ciclo-oxigenasa y de tratamiento quirúrgico), también se asocia a riesgos importantes del tipo gastrointestinal y renal y, además, un porcentaje elevado cierra el DAP espontáneamente a los 3 días.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país.

1.1.d.1. Punto de Buena Práctica Clínica sobre el uso profiláctico de ibuprofeno o indometacina para prevención del DAP

PBP No se sugiere utilizar ibuprofeno o indometacina en forma profiláctica para el cierre del DAP en niños prematuros.
Comentario: Esto se debe a que no disminuye el riesgo de ROP y se asocia a efectos adversos gastrointestinales y renales. Además, un porcentaje elevado cierra el DAP espontáneamente a los 3 días.

Tratamiento médico del DAP

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Resultados del efecto del uso de ibuprofeno/indometacina en la incidencia de ROP

Una RS evaluó la efectividad del tratamiento médico del DAP con ibuprofeno e incluyó la evaluación de la incidencia de ROP como resultado secundario.

- 1++ • Se identificó una RS que evaluó la efectividad y seguridad del ibuprofeno como tratamiento para el DAP.¹⁰ **No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de ibuprofeno vs. placebo en la frecuencia de:**
 - **ROP** [(1 estudio con n = 129); RR 1.19 (IC 95% 0.88 -1.62); Diferencia de riesgos = 0.10 (IC 95% -0.07-0.27)]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 1 PC 1.1. Tabla 6.
 - **ROP severa (estadio 3 o 4)** [(1 estudio con n = 129); RR 1.18 (IC95%= 0.38- 3.68); Diferencia de riesgos= 0.01 (IC95%= -0.08- 0.11)]. Evidencia de BAJA calidad. Ver tabla 6.
 - **ROP plus:** [(1 estudio con n = 129); RR 1.31 (IC95%= 0.31 - 5.63); Diferencia de riesgos = 0.01 (IC95%= 0.01 (-0.06, 0.09)]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 1 PC 1.1. Tabla 6.
 - Esta misma RS compara la efectividad del ibuprofeno vs. indometacina, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados. Evidencia de MUY BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 1 PC 1.1. Tabla 7.

- 1++ - Una RS que comparó la efectividad de cursos cortos vs. prolongados de indometacina para el tratamiento del DAP²¹, evaluó la incidencia de ROP, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Evidencia de MUY BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 1 PC 1.1. Ver Tabla 8.

Otros resultados del efecto del uso de ibuprofeno/ indometacina

A pesar de que el uso de ibuprofeno para tratamiento de DAP no modifica la incidencia de ROP, su uso tiene efectos significativos en otros resultados de crítica importancia para el recién nacido.

- 1++ • El tratamiento con ibuprofeno comparado con placebo redujo un índice compuesto, que consideró la incidencia de muertes neonatales y tasa de rescate. No se observaron diferencias en la frecuencia de fallas del cierre del ductus cuando se comparó ibuprofeno con indometacina. El riesgo de enterocolitis necrotizante y de insuficiencia renal transitoria fue menor con ibuprofeno.
La administración oro-gástrica de ibuprofeno impresiona ser igualmente efectiva que la endovenosa. El ibuprofeno es efectivo para cerrar el DPA, con tasas de cierre similares a la indometacina y con menor riesgo de enterocolitis necrotizante y de insuficiencia renal transitoria. Se necesitan más estudios para evaluar los efectos a más largo plazo.
- 1++ • El tratamiento prolongado con indometacina, comparado con un curso corto no incrementó la tasa de cierre del ductus, re-tratamiento, re-apertura o ligadura quirúrgica. Se observó una reducción de la proporción de RN con compromiso de la función renal (medido a través del flujo urinario y niveles de creatinina), aunque un incremento del riesgo de enterocolitis necrotizante.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del tratamiento del DAP con indometacina/ibuprofeno en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

En RN internados en la UCIN, la administración de ibuprofeno (endovenoso u oral) y de indometacina para TRATAMIENTO del DAP no reduce la incidencia de ROP (BAJA A MUY BAJA CALIDAD DE LA EVIDENCIA).

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios: *El ibuprofeno es efectivo para cerrar el DPA, con tasas de cierre similares a la indometacina y con menor riesgo de enterocolitis necrotizante y de insuficiencia renal transitoria. El tratamiento prolongado con indometacina, comparado con el breve, no incrementa la tasa de cierre del ductus, re-tratamiento, re-apertura o ligadura quirúrgica.*

Riesgos: *El ibuprofeno se asocia con una menor incidencia de enterocolitis necrotizante e insuficiencia renal transitoria que la indometacina.*

Los cursos prolongados de indometacina se asociaron a una mayor incidencia de enterocolitis necrotizante en comparación con los cursos cortos.

No hay evidencias de los efectos a largo plazo en la mortalidad y el neurodesarrollo

asociados al uso de ambas drogas.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país.

1.1.d.2. Punto de Buena Práctica Clínica sobre el uso terapéutico de ibuprofeno o indometacina

PBP

Se sugiere utilizar ibuprofeno o indometacina endovenosos en el tratamiento del DAP hemodinámicamente significativo (selectivo). (Indometacina 3 dosis a 0.2 mg / kg / dosis cada 12 horas , Ibuprofeno: dosis inicial de 10 mg/kg/dosis, seguido de 5 mg/kg a las 24 y las 48 horas)

Comentario: Si bien no se asocia con una disminución del riesgo de ROP, se justifica su uso para lograr el cierre del DAP.

1.1.d.3. Punto de Buena Práctica Clínica sobre el uso terapéutico de indometacina en cursos prolongados

PBP

No se sugiere utilizar cursos prolongados de tratamiento con indometacina para el cierre del DAP en recién nacidos prematuros.

Comentario: Esto se debe a que no disminuye el riesgo de ROP y, comparado con el curso breve, no muestra diferencias en el cierre, retratamiento, reapertura y ligadura quirúrgica del DAP e incrementaría el riesgo de enterocolitis necrotizante.

Tratamiento médico vs. quirúrgico del DAP

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Resultados en la incidencia de ROP

Una RS comparó la incidencia de ROP en RN que recibieron tratamiento médico del DAP vs. con otro grupo que fue tratado quirúrgicamente.¹²

1++

- Se encontró un mayor riesgo de **ROP severa** (estadio 3 o 4) en el grupo tratado con ligadura quirúrgica en comparación con el grupo tratado con indometacina (RR 3.80 (IC 95% [1.12, 12.93]); diferencia de riesgos = 0.11 (IC 95% [0.02, 0.20]). Se deben tratar 9 pacientes con ligadura quirúrgica, para que se presente una ROP grado 3 o 4, con un rango entre 5 y 50. Evidencia de MUY BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 1. PC 1.1. Tabla 9.

Otros resultados del efecto del tratamiento médico vs. quirúrgico del DAP

- La RS de Malviya M. y col. comparó la eficacia de ambos tipos de tratamiento

1++

(ligadura quirúrgica vs. tratamiento médico con inhibidores de la ciclo oxigenasa - indometacina, ibuprofeno o ácido mefenámico-), considerando como resultado principal la mortalidad por todo tipo de causa en la internación inicial del recién nacido. Sólo se incluyó un estudio con 154 neonatos. El grupo con ligadura quirúrgica presentó una significativa reducción de las fallas del cierre del ductus (RR 0.04 [IC95% 0.01 - 0.27]; diferencia de riesgos = -0.32 [IC95% -0.43, -0.21], NNT 3 [IC95% 2 -4]). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la mortalidad durante la estancia hospitalaria, enfermedad pulmonar crónica, otros sangrados, enterocolitis necrotizante, sepsis, nivel de creatinina o hemorragia intraventricular.

En el grupo que recibió tratamiento quirúrgico, se observó un mayor riesgo de neumotórax [RR 2.68 (95% IC 1.45 - 4.93); RD 0.25 (95% CI 0.11, 0.38)].

FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

1. Efecto del tratamiento médico vs. quirúrgico del DAP en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

Si bien el riesgo de ROP severa (estadio 3 o 4) se incrementa en RN prematuros con DAP que son tratados con ligadura quirúrgica en comparación con el tratamiento médico, la evidencia es de muy baja calidad. (MUY BAJA CALIDAD DE LA EVIDENCIA +000).

2. Otros beneficios y riesgos

La evidencia actual es insuficiente para asegurar si el tratamiento inicial del DAP sintomático en recién nacidos prematuros es mejor a través de la ligadura quirúrgica o el tratamiento médico con inhibidores de la ciclo-oxigenasa.

Tres estudios observacionales recientes muestran mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica, ROP y trastornos del neurodesarrollo asociados al tratamiento quirúrgico. Es posible que el "tiempo de espera" y el traslado para acceder a la cirugía contribuyan con el incremento del riesgo.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que no existe argumentos suficientes para recomendar un tipo de tratamiento por sobre el otro; el profesional debe informar a los padres sobre la evidencia existente.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que, independientemente del tratamiento que se utilice, no existen barreras para su implementación en las UCIN de nuestro país.

5. Síntesis: *El balance de beneficios (menor incidencia de fallas de cierre)/riesgos (mayor incidencia de neumotórax y ROP grado 3 o 4) a partir de la evidencia disponible, es insuficiente para poder realzar una recomendación a favor de la ligadura quirúrgica por sobre el tratamiento médico con indometacina/ ibuprofeno en recién nacidos prematuros que presentan DAP.*

1.1.c. En recién nacidos internados en la UCIN, la administración de antioxidantes, como la vitamina E o la D-penicilamina, ¿reduce

Administración de vitamina E

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Resultados de la administración de vitamina E en la incidencia de ROP

Se identificó una RS que evaluó la efectividad y seguridad del suplemento con Vitamina E en recién nacidos.³³

- 1++
- **Incidencia de ROP de cualquier estadio:** La vitamina E no afectó significativamente la incidencia de ROP de cualquier estadio cuando se analizó toda la población de RN prematuros y cuando se analizaron subgrupos de acuerdo a la ruta de administración, dosis total, nivel sérico, comienzo y duración del tratamiento, dosis de vitamina E e ingesta de hierro, vitamina A y PUFA en el grupo control. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 1. PC1.1.tabla 10.
 - **Incidencia de ROP severa (estadio 3 o mayor):** La vitamina E no afectó significativamente la incidencia de ROP severa cuando se analizó toda la población. Evidencia de BAJA calidad. Ver tabla 10.
Sin embargo, se encontró una menor incidencia en ciertos subgrupos:
 - Prematuros con niveles de tocoferol mayores a 3,5 g/dl;
 - Con bajo peso al nacer (menores de 1500 gramos).
 - **Incidencia de ceguera:** La vitamina E redujo significativamente la incidencia de CEGUERA. En el análisis por subgrupos, este riesgo se corroboró en grupos con niveles de tocoferol en sangre mayores a 3,5 g/dl; RN menores de 1500 g; en aquellos que iniciaron tratamiento dentro de las primeras 48 horas y con una duración mayor a 7 días; aquellos en quienes no se empleó la vía endovenosa y cuando se comparó con grupos control que recibieron una dosis igual o menor a 10mg/100 Kcal. Evidencia de ALTA calidad. Ver tabla 10.
 - El uso de vitamina E no se ha asociado con una reducción del **desprendimiento de retina entre RN sobrevivientes y/o ROP cicatricial, cualquier estadio, en pacientes examinados antes del alta.**

Otros resultados de la administración de vitamina E

- La administración de rutina incrementó los niveles de hemoglobina en una pequeña cantidad y redujo la hemorragia intraventricular/matricial germinal. Sin embargo, se asoció con un mayor riesgo de sepsis (una marcada heterogeneidad limita la interpretación de estas dos inferencias). La vitamina E no afectó la morbilidad o mortalidad de manera significativa.
- En RN de muy bajo peso se asoció con una reducción de la ROP y ceguera, pero con un incremento de la incidencia de sepsis (Ver Anexo Metodológico 1. PC1.1.tabla 10).

Los análisis por subgrupo mostraron:

1. una asociación entre altas dosis intravenosas de vitamina E con un

riesgo elevado de sepsis y hemorragia parenquimatosa cerebral;

2. una asociación entre otras vías de administración de vitamina (distintas a la endovenosa) y una reducción del riesgo de hemorragia intraventricular matricial germinal o de hemorragia intraventricular severa.

3. una asociación entre niveles de tocoferol mayores a 3,5 mg/dl y un riesgo incrementado de sepsis y un riesgo reducido de retinopatía severa.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de la vitamina E en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

El suplemento de vitamina E reduce el riesgo de ROP severa y ceguera en RN examinados. (EVIDENCIA DE ALTA CALIDAD ++++).

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios: *el suplemento de vitamina E reduce el riesgo de hemorragia intracraneal. La evidencia no apoya el uso rutinario de vitamina E por vía endovenosa a dosis mayores que alcanzan niveles sanguíneos mayores de 3,5 mg/dl.*

Riesgos: *en RN de muy bajo peso al nacer, el suplemento con vitamina E incrementa el riesgo de sepsis (EVIDENCIA DE ALTA CALIDAD ++++) y en altas dosis endovenosas, también de hemorragia parenquimatosa cerebral.*

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país.

1.1.e.1

Recomendación basada en la mejor evidencia disponible basada en la mejor evidencia disponible

No se recomienda ofrecer suplementación rutinaria de Vitamina E endovenosa en recién nacidos prematuros.

44

Comentario: Si bien reduce el riesgo de hemorragia endocraneana y de ROP severa y ceguera (solo en los menores de 1500 g de peso al nacer), aumenta significativamente el riesgo de sepsis.

Administración de D-Penicilamina

Resultados en la incidencia de ROP

Se identificó una RS cuyo objetivo fue evaluarla efectividad y seguridad del uso de D-penicilamina para prevención de ROP, pero no cumplió estándares de calidad, por lo que no se incluyó en la GPC (1-).

1.2. PREVENCIÓN DE INFECCIONES

1.2.a En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, la implementación de medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias ¿reduce la incidencia de ROP?

La GPC del Colegio Real del Reino Unido no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención. Sin embargo, se identificaron distintas RS que contribuyen a responder las PC formuladas.

1.2. a.1. En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, la implementación de medidas para incrementar la adherencia de los profesionales a la higiene de manos, ¿reduce las infecciones IH y secundariamente, reduce la incidencia de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Efecto de las medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias en la incidencia de ROP

Distintos estudios observacionales evidencian que la presencia de infecciones intrahospitalarias se asocia con un incremento de ROP.^{14,15} Una revisión sistemática reciente evaluó la asociación entre corioamnionitis y ROP, encontrándose una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, al ajustar el análisis por edad gestacional, esta asociación desapareció, por lo que se requieren nuevos estudios que contribuyan a clarificar la relación entre esta condición y ROP.¹⁶ El Registro del Programa Nacional de ROP de Argentina del año 2013, muestra que, sobre 6051 niños prematuros de riesgo, el 14,4 % presentaron sepsis (con hemocultivo positivo) con un aumento significativo del riesgo de ROP: RR (IC 95%) 2,26 (2,00-2,56); OR (IC95%) 2,87 (2,42-3,81); $p < 0,0001$.

Efecto de la higiene de manos para reducir infecciones intrahospitalarias (e indirectamente ROP)

Respecto a la efectividad de las medidas para incrementar la adherencia de los profesionales a la higiene de manos para reducir la incidencia de retinopatía del prematuro, no se identificó evidencia de alta calidad que permita concluir sobre este aspecto, aunque se identificó una revisión sistemática (RS) de la Colaboración Cochrane de calidad adecuada que trata sobre la efectividad de estas medidas y la reducción de la incidencia de infecciones nosocomiales.¹⁷

- Sólo se identificaron 4 estudios de calidad moderada, por lo que los autores concluyeron que no era posible determinar el tipo de intervención más efectiva para el incremento de la adherencia a la higiene de manos.
- Las campañas que incluyen diversos tipos de intervenciones y/o componentes sustentadas en los principios de la teoría del marketing social¹⁸ y en el involucramiento activo de los propios profesionales de la salud en la planificación de actividades impresionarían tener algún efecto en el mejoramiento de la adherencia a la higiene de manos, pero estos resultados no son consistentes.
- La provisión de jabones a base de alcohol acompañados de entrenamiento

1++ /capacitación no es suficiente.

- *El cuerpo de evidencia no permitió establecer la relación entre las distintas estrategias para mejorar la adherencia a la higiene de manos y la incidencia de infecciones, fundamentalmente por limitaciones metodológicas de los estudios incluidos. Se requieren estudios de mayor calidad para identificar las estrategias más efectivas.*

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Asociación entre medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias en la incidencia de ROP

No se encontró evidencia DIRECTA del efecto de las medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias para reducir la incidencia de ROP.

2. Otros beneficios y riesgos

Distintas estrategias han mostrado ser efectivas para mejorar la higiene de manos, pero la calidad metodológica de esta evidencia es limitada para poder concluir sobre su efectividad en la reducción de infecciones intrahospitalarias y por tanto, para la reducción de ROP (evidencia INDIRECTA). Se dispone de evidencia local, proveniente del registro del programa de ROP de la República Argentina, que muestra una asociación entre la presencia de infecciones (sepsis) y ROP; por lo que, se infiere que, la reducción de infecciones por medio de la implementación de estrategias efectivas de prevención, contribuiría, indirectamente, a la reducción de casos ROP.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

Si bien el ámbito no es específico a la terapia intensiva neonatal ni se considera a la ROP como resultado de interés, la población objetivo de esta RS son trabajadores de la salud (enfermeras, médicos y agentes auxiliares) que se desempeñan de distintas áreas hospitalarias, a excepción del quirófano, por lo que sus resultados en el incremento de la adherencia a la higiene de manos podrían ser extrapolados al cuidado del prematuro en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Es habitual que en los servicios no haya suficiente conciencia de la importancia del lavado de manos al ingreso a la UCIN y entre pacientes con la consecuente baja adherencia a esta práctica.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: Dado que no se encontró evidencia DIRECTA sobre la efectividad de medidas para la prevención de infecciones y ROP, el ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia INDIRECTA y la evidencia local que refuerza una relación entre la sepsis y la incidencia de ROP. Ante la falta de evidencia directa, se formuló la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.2. a. 1. Punto de Buena Práctica Clínica: estrategias para incrementar la higiene de manos y prevenir infecciones

Se sugiere la implementación de las mejores prácticas disponibles para mejorar la adherencia al lavado de manos.

PBP

Comentario: Si bien no hay suficientes evidencias que demuestren su efectividad, el lavado de manos es una de las principales estrategias para reducir las infecciones intrahospitalarias y secundariamente la incidencia de ROP y la morbilidad asociada.

Nota de Aplicabilidad: A pesar de la baja calidad de la evidencia, por ser indirecta, debe recomendarse fuertemente el lavado de manos, pues si existen evidencias de que disminuyen las IH, que aumentan de manera importante la morbilidad de los recién nacidos y además es una práctica básica para asegurar la seguridad y calidad de la atención.

1.2. a.2. En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, la implementación de **medidas para incrementar el uso racional de ATB**, ¿reduce las infecciones IH y secundariamente, reduce la incidencia de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Efecto de las medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias en la incidencia de ROP

No se identificaron RS que evaluaran, específicamente, el efecto de la implementación de medidas para incrementar el uso racional de ATB y reducir las infecciones IH y la incidencia de ROP.

Efecto de las medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias

Se identificó una revisión sistemática (RS) de la Colaboración Cochrane de calidad adecuada que trata sobre la evaluación de la efectividad de distintas intervenciones para mejorar la prescripción de antibióticos en pacientes internados y reducir la incidencia de infecciones nosocomiales.¹⁸

- 1++
- Se identificaron 89 estudios que reportaron sobre los efectos de 95 intervenciones. Se compararon dos tipos de intervenciones: las **restrictivas**, en las que se limita el poder de decisión del profesional en la prescripción antibiótica (por ej. la administración del antibiótico sólo puede ser realizada si antes la aprueba el infectólogo) vs. las **intervenciones persuasivas**, en las que se aconseja al profesional sobre la manera de realizar la prescripción o se realiza una devolución sobre las prescripciones realizadas. En general, los 89 estudios mostraron que estas intervenciones mejoran la prescripción antibiótica; adicionalmente, 21 estudios mostraron que reducen la tasa de infecciones nosocomiales. La efectividad varió según el tipo de intervención y el tiempo de seguimiento desde su implementación. A corto plazo (1 mes), las intervenciones restrictivas mostraron ser más efectivas que las persuasivas (32%; IC95% [2%-61%]; valor P = 0,03), particularmente en la mejora del porcentaje de prescripción antibiótica." Este tipo de intervenciones podrían ser más apropiadas en situaciones de urgencia, como por ejemplo, la presencia de un brote de infección intrahospitalaria. A más largo plazo (luego de los 6 meses), la efectividad de este tipo de intervenciones se reduce, por lo que se requeriría implementar intervenciones con componentes persuasivos.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Asociación entre medidas para la prevención de infecciones intrahospitalarias en la incidencia de ROP

No se encontró evidencia sobre el efecto de la implementación de medidas para incrementar el uso racional de ATB y reducir las infecciones IH y la incidencia de ROP.

2. Otros beneficios y riesgos

Existe evidencia de que las medidas restrictivas y/o persuasivas mejoran el uso racional de antibióticos y disminuye las infecciones intrahospitalarias. Se dispone de evidencia local, proveniente del registro del programa de ROP de la República Argentina, que muestra una asociación entre la presencia de infecciones (sepsis) y ROP; por lo que, se infiere que, la reducción de infecciones por medio de la implementación de estrategias efectivas de prevención, contribuiría, indirectamente, a la reducción de casos ROP.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: Dado que no se encontró evidencia DIRECTA sobre la efectividad de medidas para la prevención de infecciones y ROP, el ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia INDIRECTA y la evidencia local que refuerza una relación entre la sepsis y la incidencia de ROP. Ante la falta de evidencia directa, se formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.2. a. 2. Punto de Buena Práctica Clínica: Medidas para mejorar el uso racional de antibióticos

Se sugiere la implementación de las medidas disponibles para el uso racional de ATB durante la atención neonatal

PBP

Comentario: No existen evidencias que evalúen específicamente el efecto de la implementación de medidas para incrementar el uso racional de ATB para reducir las infecciones IH y secundariamente la incidencia de Retinopatía del Prematuro. Sin embargo, existe evidencia que demuestra que el uso racional de antibióticos disminuye las infecciones intrahospitalarias y aumenta su prescripción apropiada.

Nota de aplicabilidad: A pesar de la falta de evidencias concluyentes respecto a la efectividad de las medidas para mejorar el uso racional de ATB y la incidencia de ROP, se considera que éstas deberían ser implementadas para disminuir el riesgo de IH, causa de morbilidad muy frecuente en los recién nacidos prematuros.

1.2. a.3. En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, la implementación de medidas para incrementar el manejo apropiado de catéteres venosos centrales ¿reduce las infecciones IH y secundariamente, reduce la incidencia de ROP?

Se identificó una RS de la Colaboración Cochrane que compara la remoción temprana versus el manejo expectante de los catéteres venosos centrales en neonatos y considera la valoración de la incidencia de ROP como resultado secundario. Sin embargo, la RS no encontró estudios de calidad que permitan determinar la práctica más conveniente. Algunos estudios observacionales evidencian un curso clínico favorable con la remoción temprana, pero sesgos inherentes al diseño de la investigación limitan la posibilidad de extrapolar estos resultados a la práctica clínica.⁹⁹

1.2. a.3. Punto de Buena Práctica Clínica: Declaración de la posición del ETI sobre el manejo de catéteres venosos centrales en base a evidencia extrapolada

Se sugiere implementar las prácticas de manejo seguro de catéteres venosos centrales.

PBP

Comentario: No hay evidencias que evalúen la implementación de estas medidas para reducir las infecciones IH y secundariamente la incidencia de ROP. Sin embargo, los catéteres venosos centrales son una fuente importante de infecciones en RN prematuros

Nota de aplicabilidad: A pesar de que no se identificó evidencia de alta calidad sobre la efectividad de las medidas para mejorar el manejo de catéteres en la reducción de la incidencia de ROP, el ETI subraya que el manejo inapropiado constituye una de las causas más frecuentes de IH por lo que debiera realizarse un manejo cuidadoso de los mismos y retirarlos en caso de hemocultivo positivo.

1.2. a.4. En recién nacidos prematuros internados en las UCIN, el uso de lactoferrina oral de manera profiláctica, ¿reduce la incidencia de IH (sepsis y enterocolitis necrotizante) y, secundariamente, la incidencia de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Efecto del uso de lactoferrina oral de manera profiláctica en la incidencia de ROP

1++ Se identificó una RS de la Colaboración Cochrane que evalúa la efectividad del uso profiláctico de lactoferrina oral en RN de muy bajo peso al nacer y considera la reducción de la incidencia de ROP como resultado secundario.¹⁰⁰ Se identificó un único estudio randomizado, en 472 neonatos de muy bajo peso al nacer.

- **Incidencia de ROP UMBRAL:** Seis de los 153 RN en el grupo que recibió lactoferrina oral presentaron diagnóstico de ROP umbral,

mientras que en el grupo placebo, se detectó esta condición en 19 de 168. Esta reducción de ROP umbral luego del suplemento con lactoferrina fue estadísticamente significativa (RR 0,35; IC95% [0,14-0,85]; diferencia de riesgo = 7%; IC95% [2%-13%]; NNT = 14; IC95% [8-50]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Tabla 2 en el Anexo Metodológico 2 PC 1.2.

Efecto del uso de lactoferrina oral de manera profiláctica sobre otros resultados

- Se encontró una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de sepsis de comienzo tardío (RR 0,34, 95% IC 0,17 -0,70) con la administración profiláctica de lactoferrina sola o en combinación con el *Lactobacillus rhamnosus GG* (RR 0,27, 95% IC 0,12 - 0,60). Los autores concluyeron, a partir de los resultados de este ensayo, que la profilaxis con lactoferrina oral reduce la incidencia de sepsis de comienzo tardío en RN de menos de 1500 grs. y sería relativamente efectiva en aquellos de menos de 1000 gramos. No hay evidencia que apoye su efectividad para la prevención de la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Asociación entre el uso de lactoferrina oral profiláctica en la incidencia de ROP

Se encontró evidencia de baja CALIDAD (++oo) que muestra que el uso de lactoferrina oral de manera profiláctica reduce la incidencia de ROP. El ETI considera que estos resultados constituyen una evidencia INDIRECTA de los potenciales beneficios de la lactoferrina contenida en el calostro y leche humana para reducción de la incidencia de ROP.

2. Otros beneficios y riesgos

Se encontró una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de sepsis de comienzo tardío con la administración profiláctica de lactoferrina sola o en combinación con el *Lactobacillus rhamnosus GG*.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

A pesar de los potenciales beneficios asociados al uso de lactoferrina, esta no se encuentra disponible en nuestro contexto. La lactoferrina se encuentra en cantidades significativas en el calostro humano (2 a 3 g /litro) y va disminuyendo a medida que se establece la lactancia, aunque se mantiene a lo largo de la misma. Esto enfatiza la importancia de utilizar alimentación enteral utilizando calostro y leche humana en RN prematuros, dado que estas contienen cantidades importantes de lactoferrina, lo que le otorga propiedades anti-infecciosas e incrementa la probabilidad de reducir la incidencia de ROP.

1.2. a.4. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

Ante la falta de disponibilidad de lactoferrina exógena, se sugiere considerar el uso de la alimentación enteral utilizando calostro y leche humana en RN prematuros.

Comentario: Esto se debe a las propiedades anti-infecciosas y de reducción de

la ROP de la lactoferrina presente en ella.

1.3. PREVENCIÓN DE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRA-UTERINO

1.3.a En RN prematuros, la restricción del crecimiento EXTRA-uterino ¿incrementa el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Colegio Real del Reino Unido no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención. Tampoco se encontraron RS que abordaran este tema. Sin embargo, los resultados de distintos estudios observacionales realizados en otros países y la información provista por el Programa Nacional de ROP en nuestro país, apoyarían la existencia de una asociación entre la restricción del crecimiento extra-uterino (RCEU) y el incremento del riesgo de ROP.

Efecto del RCEU en la incidencia de ROP

- A partir de los años 2000, con estudios retrospectivos, comenzó a desarrollarse en Gothenburg - Suecia el algoritmo WINROP (W=Weight=peso+ IN=Insulin-likeGrowth Factor 1-IGF1 +ROP), sistema online de vigilancia basado en el registro semanal de la ganancia de peso en las primeras semanas de vida en prematuros extremos, más la determinación de los niveles en sangre del IGF1, pues se había demostrado que la pobre ganancia de peso y el bajo nivel de dicho factor se asociaban fuertemente a la presencia de ROP grave.²² Posteriormente Hellström, propone utilizar **únicamente** la pobre ganancia de peso como factor predictor de ROP e incluso postula examinar el fondo de ojo sólo a los niños que presentan dicho factor de riesgo.²³
- En un estudio realizado en nuestro país, en la Maternidad Sardá (Ciudad Autónoma de Buenos Aires), que incluyó 152 recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional, **tanto la EG como la restricción del crecimiento postnatal se asociaron en forma independiente al desarrollo de ROP.**²⁴

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Asociación del RCEU con ROP

El RCEU, evidenciado a través de la pobre ganancia de peso del RN prematuro, se asocia con un mayor riesgo de ROP. Evidencia local muestra que tanto la edad gestacional como el RCEU son factores de riesgo independiente para el desarrollo de ROP.

2. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

3. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

La recomendación realizada por algunos autores de emplear únicamente el RCEU como criterio para la pesquisa de ROP no es aplicable en nuestro país, ya que existe evidencia local que muestra que la edad gestacional es un factor de riesgo independiente de ROP. La existencia de casos inusuales (presencia de ROP en prematuros mas grandes), en muchos de

los cuales se encontró una frecuencia elevada de RCIU, debe ser considerada al momento de formular la recomendación.

1.3.a.1 Punto de Buena Práctica Clínica: Declaración del ETI sobre la Restricción de Crecimiento Extrauterino

***** *Se sugiere extremar las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de ROP en RN Prematuros que presentan pobre ganancia de peso luego del nacimiento (RCEU).*

PBP *Comentario: Esto se debe al mayor riesgo de ROP que presentan estos niños para dicha patología.*

Nota de aplicabilidad: A pesar de la falta de evidencias de alta calidad, numerosos estudios observacionales nacionales y extranjeros convalidan que el RCEU se asocia con mayor riesgo de ROP.

1.3.a.2 Punto de Buena Práctica Clínica: Declaración del ETI sobre la Restricción de Crecimiento Extrauterino

PBP *Se recomienda emplear la edad gestacional y el peso al nacer, independientemente de la restricción de crecimiento extrauterino, como criterios para la pesquisa de ROP y no emplear únicamente la ganancia de peso en las primeras semanas de vida como criterio para definir la pesquisa de ROP.*

Nota de aplicabilidad: Las características epidemiológicas de nuestra población, donde se presentan prematuros más grandes y de mayor edad gestacional con ROP severa que en los países de altos ingresos, hacen que el sólo indicador de pobre ganancia de peso luego del nacimiento no sea suficiente para definir la necesidad de realizar pesquisa para ROP.

1.3.b En RN prematuros internados en las UCIN, las medidas de alimentación enteral precoz para prevenir el Retardo de Crecimiento EXTRA-uterino, ¿reducen la incidencia de ROP?

1.3. b.1. En RN prematuros internados en las UCIN, la alimentación enteral precoz, para reducción de la desnutrición postnatal, ¿reduce el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Se identificaron 10 RS Cochrane potencialmente relevantes a esta PC. Cinco RS evaluaron distintas **modalidades de manejo nutricional** para reducción de la desnutrición posnatal; sin embargo, ninguna consideró los efectos de estas terapias en la incidencia de ROP. Otras cinco trataron sobre el uso de **suplementos** y su efecto en indicadores de crecimiento posnatal: solo 2 consideran ROP como resultado, y 1 sola reporta resultados. Por tanto, sólo se cuenta con un cuerpo de evidencia INDIRECTA que estudia el efecto de estas intervenciones en un indicador (crecimiento posnatal) potencialmente asociado a la incidencia de ROP (ver RCEU y ROP, PC 1.3.a). El ETI considera que el mejoramiento de los parámetros de crecimiento extrauterino como resultado de un tipo de alimentación podría ser considerada un factor protector

del desarrollo de ROP.

Efecto de distintas modalidades de alimentación enteral precoz en la desnutrición postnatal (indirectamente, en la incidencia de ROP)

Se presentan los resultados de RS que tratan sobre el momento de introducción de la alimentación, ritmo y modalidad de administración.

Momento de introducción: *Alimentación trófica temprana vs. ayuno enteral*

- 1++
 - A menudo, en RN prematuros de muy extremo o de muy bajo peso al nacer (PN < a 1500g y/o ≤ a 32 s de EG) se pospone la alimentación enteral por temor a que no sea tolerada o que incremente el riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN). Existen estudios observacionales (incluso una RS²⁴), que evidenciaría que el uso de regímenes de alimentación estandarizados reduciría la incidencia en ECN (la mayoría de los regímenes descritos iniciaban la alimentación temprana, con incrementos progresivos de los volúmenes, los cuales se administraban de manera intermitente por gavage). En una reciente RS (2013), *no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices de crecimiento extrauterino y la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) entre RN que recibieron alimentación trófica temprana²⁵ y aquellos expuestos a ayuno enteral.*²⁵
- 1++
 - Otra RS de ese mismo año, que comparó la introducción retrasada de alimentos (leche) vs. la introducción temprana, no encontró diferencias entre ambas modalidades. La alimentación retrasada NO redujo el riesgo de ECN y, por el contrario, *se asoció con una demora para establecer la alimentación enteral completa* (sin embargo, la importancia clínica de este último resultado no pudo ser determinada). *No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en indicadores de crecimiento extrauterino entre ambas modalidades de manejo nutricional.* No pudo determinarse la aplicabilidad de estos resultados en RN prematuros extremos.²⁶

Incremento de la alimentación: *Incremento de volúmenes de leche LENTO vs. mas rápido*

- 1++
 - El incremento lento (a un ritmo diario menor o igual a 24 ml/kg de PN) comparada con un ritmo más rápido (por ej. 30-35 ml/kg de PN) no mostro ningún efecto en el riesgo de ECN. *Los RN prematuros en quienes los volúmenes de alimentación se incrementaron más lentamente recuperaron su peso de nacimiento 2 a 6 días después que aquellos en quienes los volúmenes de alimentación se incrementaron más rápidamente y alcanzaron la alimentación enteral completa 2 a 5 días después.*²⁷ Se desconoce la importancia clínica de estos resultados, así como la incidencia de otros potenciales efectos adversos, como la aparición de infecciones nosocomiales asociados a la alimentación parenteral prolongada. La mayoría de los estudios se realizaron en prematuros de extremo o de muy bajo peso al nacer, pero no a los muy extremos, por lo que los autores señalan que no puede inferirse la efectividad de esta modalidad de alimentación en este grupo.

Modalidad de la alimentación: Continua vs. intermitente (en gavage administrado en bolos o por gravedad)

- Los RN prematuros de ≤ 1500 grs. no tienen la capacidad para coordinar la succión, deglución y respiración. Habitualmente se los alimenta en bolos intermitentes por gavage durante 10 a 20 minutos cada 2 o 3 horas, aunque algunos neonatólogos prefieren la alimentación continua. Cada modalidad de manejo nutricional tiene sus beneficios (alcanzan la alimentación completa más temprano) pero sus riesgos también (destrucción inflamatoria del tracto gastrointestinal y ECN). Una RS reciente (2013) comparó los dos métodos de alimentación y sus efectos en el crecimiento extrauterino. Se incluyeron 7 ensayos, que involucraron 511 RN.²⁸ *No se encontraron diferencias en el crecimiento y la incidencia de ECN entre ambos métodos.* El análisis de subgrupos mostró que, en RN de menos de 1000 grs. o entre 1000 y 1250 grs., la alimentación continua evidenciaría una ganancia de peso más rápido y un egreso de la UCIN más temprano, pero también, se observó una tendencia a presentar un incremento en la aparición de apneas. Los autores concluyen que la evidencia no permite concluir sobre los beneficios de una modalidad por sobre otra y que se requieren nuevas investigaciones.
- Una RS (2012) comparó la alimentación por gavage, en bolos intermitentes a presión o la administración lenta por gravedad. Se encontró sólo un ensayo clínico cruzado que cumplió los criterios de inclusión de la RS. Existe insuficiente evidencia para recomendar una de las dos modalidades de alimentación enteral por sobre la otra. En el estudio identificado, la alimentación por gavage a presión se asoció con una frecuencia respiratoria mayor 10 a 30 minutos luego de la alimentación y ausencia de diferencias estadísticamente significativas en el tiempo necesario para alimentar al RN.²⁹

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de las distintas modalidades de alimentación enteral en los parámetros de crecimiento extra-uterino (evidencia indirecta del efecto en la incidencia de ROP)

No se observan diferencias significativas entre la alimentación enteral temprana vs. tardía; sin embargo, el tiempo para alcanzar la alimentación completa sería mayor con esta última modalidad.

No se observan diferencias significativas entre la alimentación con progresión lenta vs. más rápida; sin embargo, la progresión lenta se asoció con una demora para recuperar el peso de nacimiento y para alcanzar la alimentación enteral completa.

No se observan diferencias significativas en la alimentación continua vs. intermitente (por gavage).

2. Otros beneficios y riesgos

Si bien no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de Enterocolitis Necrotizante entre la alimentación enteral temprana vs. tardía; ni entre la progresión de la administración a un ritmo lento vs. rápido, ni entre la alimentación continua vs. intermitente en las RS citadas, una RS previa de estudios observacionales (Patole 2005) mostró que la falta de implementación de un régimen de alimentación estandarizado podría asociarse a

efectos no deseados en los RN.³⁰

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

Se han propuesto diferentes regímenes de alimentación enteral para RNPT, razón por la cual, las prácticas en los distintos servicios de neonatología son variables y están frecuentemente determinadas por los conocimientos locales, la experiencia y las tradiciones. Estos factores pueden afectar positiva (el servicio la adopta) o negativamente (el servicio la rechaza) la implementación de las recomendación sobre los regímenes alimentarios. El ETI considera que, el contacto temprano piel a piel con la madre así como la disponibilidad de Bancos de Leche en las maternidades es clave para garantizar el inicio temprano de la alimentación de los recién nacidos prematuros internados en la UCIN con calostro o leche humana (LH), en lo posible en el primer día de vida. En su defecto, cuando no fuera posible el empleo de ninguno de estos dos alimentos, podría emplearse la leche de fórmula para prematuros. Los centros de lactancia deben proveer facilidades para la extracción y conservación de la LH y garantizar el cumplimiento de las normas de la OMS para el funcionamiento de estos centros. El uso de fórmulas líquidas es preferible.

Una práctica habitual, no referida por la evidencia, es la aspiración de residuo gástrico con el objeto de evaluar la tolerancia del RN a la alimentación. No hay estudios que confirmen la utilidad de esta práctica. En ausencia de signos clínicos o síntomas la presencia de residuo gástrico de menos de 4ml o del 50% de la toma previa no es una razón válida para suspender aportes.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: Dado que no se encontró evidencia DIRECTA sobre la efectividad de las distintas modalidades de alimentación enteral en la incidencia de ROP, el ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia INDIRECTA, presumiendo que el empleo de modalidades más efectivas reduciría la incidencia de retardo de crecimiento extrauterino y, secundariamente, la incidencia de ROP. Dado que se trata de evidencia indirecta, formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.3.b.1. Punto de Buena Práctica Clínica: Modalidad de alimentación enteral

PBP Se sugiere el empleo la alimentación trófica temprana, de ser posible el primer día de vida, con leche humana (LH) fresca, leche humana de Banco o fórmula si éstas no estuvieran disponibles.
Comentario: La dosis recomendada inicial es de 15 a 25 ml / kg / día en menores de 1000 g, y de 20 a 30 ml/kg/día por gavage en mayores de 1000 g y se sugiere mantenerla durante los primeros 3 a 5 días. Luego aumentar de 20 a 30 ml/kg/día.
Luego aumentar de 20 a 30 ml/kg/día, hasta alcanzar alimentación enteral total(160-200 ml/kg/día).

1.3. b.2. En RN prematuros internados en las UCIN, el uso de leche humana, ¿reduce el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Se encontró una RS que tiene como objetivo comparar el uso de leche de fórmula vs. leche

materna en RN pretérmino. Si bien la RS considera ROP como uno de sus resultados secundarios, no se encontraron ECA que compararan estas prácticas (probablemente debido a la dificultad para aleatorizar los RN a un grupo u otro. Los autores concluyen que el uso de leche materna es la opción de elección dado que los resultados de estudios observacionales y meta análisis de estos estudios muestran que la alimentación con leche humana es la que posee ventajas mayores en resultados no relacionados a nutrición.³⁰

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de las administración de leche humana y la incidencia de ROP

No se dispone de evidencia sobre el efecto de la administración de leche humana comparado con la leche artificial en RN prematuros y la incidencia de ROP.

2. Otros beneficios y riesgos

La alimentación con leche humana es la que posee ventajas mayores en resultados no relacionados a nutrición.³¹

3. Valores y preferencias de los pacientes

Las madres suelen preferir alimentar con su propia leche a sus hijos pues sienten que colaboran en su cuidado y aumenta su autoestima.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

En algunas maternidades, se requiere fortalecer facilidades y prácticas que favorecen la lactancia materna.

Con relación a las facilidades, existen algunas maternidades que no poseen lactarios o bombas para la extracción de la leche materna, o si lo tienen, no funcionan apropiadamente. Esto condiciona la posibilidad del uso de leche materna, ya que no se cuentan con facilidades suficientes para extracción, almacenamiento y uso de la leche materna.

Entre las prácticas, debe fomentarse el contacto piel a piel, que no solo incrementa las tasas de lactancia entre el 1ro y 4to mes, sino también, la duración de la lactancia materna, entre otros beneficios.³² A pesar de su efectividad comprobada, existe aún una brecha importante en la adherencia a estas recomendaciones en numerosas maternidades del país, que, a pesar de que no tienen costo, no son practicadas de rutina. El ingreso irrestricto y la disponibilidad de residencias de madres es otro aspecto clave a considerar, ya que favorece la estancia de la madre junto a su hijo recién nacido, y por tanto, facilita la lactancia materna.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: A pesar de la falta de evidencias de alta calidad, se recomienda fuertemente que se utilice leche humana en la alimentación de los prematuros, pues es claramente superior en calidad nutricional, aporta factores que ayudan a disminuir la ROP (ácidos grasos esenciales, lactoferrina) a los que se agregan otros aspectos no nutricionales (propiedades anti infecciosas, mejora del apego madre hijo, beneficios para la madre, etc.). Se formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica** por elaborarse a través del consenso de los miembros del ETI.

1.3.b.2 Punto de Buena Práctica Clínica: Declaración del ETI sobre el uso de leche humana

Se sugiere la implementación de todas las estrategias posibles para facilitar la alimentación del recién nacido prematuro con leche de su propia madre.

PBP *Comentario: Las estrategias incluyen: lactario para extracción de leche humana, provisión de bombas de extracción, facilitar la permanencia en residencia para madres, acceso irrestricto a las UCIN, fomentar el contacto piel*

a piel. Cuando la leche materna no estuviera disponible se sugiere utilizar leche humana de banco.

1.3.b.3. En RN prematuros internados en las UCIN, el suplemento/fortificación enteral, ¿reduce el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Administración de probióticos

Se identificó una RS Cochrane del 2011, actualizada en el 2014, que evaluó el uso de *probióticos* (suplementos dietarios que contienen bacterias o levaduras potencialmente beneficiosas) en RN prematuros de menos de 1500 g.

Incidencia de ROP: En ninguna de las RS (la original³³ y su actualización³⁴) se reportó la incidencia de ROP.

Incidencia en indicadores de crecimiento extra-uterino: Con relación a otros resultados, se observó una reducción en la cantidad de días necesarios para alcanzar la alimentación completa, pero no se observaron diferencias en la ganancia de peso.

Otros resultados: se observó una reducción del 60% (IC 95%: 46% a 69%) en la incidencia de ECN y de un 36% (IC 95%: 19% a 49%) en la mortalidad. No se observaron diferencias en la incidencia de sepsis.

Administración de aminoácidos

Se identificó una RS Cochrane que evaluó la efectividad de la administración temprana de aminoácidos (AA).³⁵

Incidencia de ROP: No se reportaron resultados.

Incidencia en indicadores de crecimiento extra-uterino: Los resultados de 4 ECA muestran que la administración de AA se asocia con un balance de nitrógeno positivo, pero se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Otros resultados: no se encontraron diferencias en el neurodesarrollo y en la mortalidad neonatal.

Algunos estudios observacionales, como el realizado por Stephen y col., muestran que el aumento de la ingesta de proteínas y de energía en la primera semana de vida tendrían un efecto beneficioso para el desarrollo neurológico del RN. En un estudio de 148 recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (peso al nacer inferior a 1.000 g), el aumento de la ingesta de calorías y proteínas durante la primera semana de vida se asociaron con un aumento en el Índice de Desarrollo Mental de Bayley (MDI).³⁶

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del suplemento/fortificación enteral y la incidencia de ROP

No se reportaron resultados con el uso de probióticos y de la administración enteral de amino-ácidos en la incidencia de ROP.

2. Otros beneficios y riesgos

Los probióticos se asocian a una reducción de la mortalidad y de la incidencia por ECN. No incrementan el riesgo de sepsis.

No existe evidencia de que la administración temprana de aminoácidos por vía enteral mejore los indicadores de crecimiento extrauterino temprano o tardío, el neurodesarrollo o mortalidad neonatal que permita guiar la práctica clínica. Se observa un incremento del balance de nitrógeno, cuya relevancia clínica no se ha establecido.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

A pesar de no haber evidencias fuertes que sustenten el uso de fortificadores de leche humana, en líneas general, en las UCIN de nuestro país se los suele emplear, ya que permitirían acercarse a las recomendaciones actuales de ingesta de proteínas y energía en recién nacidos prematuros. Se considera que la inclusión de los fortificadores es segura, y podría contribuir a reducir la restricción de crecimiento extrauterino.

No hay aún aprobadas en nuestro país fórmulas para prematuros con probióticos.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: El ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia de otros resultados distintos a ROP, para el cual no se encontraron beneficios asociados. Dado que la búsqueda y análisis de la evidencia sólo considera RS que incluyeron ROP en sus resultados y ante la posibilidad de un sesgo de selección, el ETI formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.3.b.3 Punto de Buena Práctica Clínica: Suplementación/fortificación enteral

PBP *Se sugiere considerar el empleo de fortificadores de leche humana en la alimentación de los recién nacidos prematuros así como el uso de probióticos (aún no disponibles en nuestro país)*

Comentarios: No hay evidencias que la fortificación de la alimentación y el uso de probióticos disminuya el riesgo de ROP, pero los fortificadores podrían contribuir a reducir la restricción de crecimiento extra-uterino y los probióticos reducirían la mortalidad y el riesgo de ECN

1.3.c En RN prematuros internados en las UCIN, la nutrición parenteral ¿reduce la restricción del crecimiento extra-uterino y la incidencia de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención. Hay creciente evidencia de que la nutrición inadecuada en las primeras semanas de vida de los bebés prematuros se traduce en la falta de crecimiento que a menudo es difícil de corregir y puede dar lugar a efectos perjudiciales permanentes.^{37,38}

Alimentación parenteral

Incidencia de ROP: Se identificó una RS de moderada calidad que evaluó la efectividad de la alimentación parenteral.³⁹ Esta RS no evaluó la incidencia de ROP.

Resultados de Crecimiento Extra-uterino: la RS mostró que el uso temprano de nutrición parenteral minimiza la pérdida de peso. Existen algunos estudios observacionales, alguno de ellos realizados en Argentina, que muestran que el uso concurrente de la modalidad parenteral y enteral tendrían efectos beneficiosos en los indicadores de crecimiento extrauterino.^{40,41,42}

Otros resultados: Estos mismos estudios mostraron que la alimentación parenteral mejoraría los resultados asociados al desarrollo neurológico, y podrían reducir el riesgo de mortalidad y los resultados adversos posteriores como la enterocolitis necrotizante y la displasia broncopulmonar.^{34,35,39} Hay reportes en la literatura de niveles mayores de IGF-1 en recién nacidos en quienes se proveyó nutrición parenteral precoz y agresiva versus pacientes en quienes se realizó un manejo conservador de la nutrición parenteral (comienzo tardío y menor aporte de aminoácidos). Se sugiere que IGF-1 puede ser un marcador sensible para la ROP para los recién nacidos <32 semanas de gestación. Sin embargo, se necesitan más estudios controlados y aleatorios para confirmar la relación entre la nutrición parenteral agresiva, IGF-1, IGFBP₃ y ROP.^{43,44}

Suplemento parenteral

- *Administración de lípidos temprana vs. tardía*

Se encontró una RS que evalúa la efectividad del suplemento con lípidos en RN prematuros que reciben alimentación parenteral.⁴⁵

Incidencia de ROP: No se observaron diferencias en la incidencia de ROP al comparar la administración temprana vs. tardía de lípidos por vía parenteral en RN de bajo peso o pretérmino (RR= 1.02 [IC95%: 0.74-1.41]; RD= 0.01 [IC95%: 0.12-0.14]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo metodológico 3, PC 1.3, Tabla 1.

Resultados de crecimiento extra-uterino: No se observaron diferencias en indicadores de crecimiento extra-uterino (ganancia de peso; tiempo hasta alcanzar alimentación completa).

- *La administración parenteral de cisteína****

Se encontró una RS que evalúa la efectividad del suplemento con cisteína en RN prematuros que reciben alimentación parenteral.⁴⁶

Incidencia de ROP: en RN prematuros alimentados con fórmulas parenterales que contiene cisteína, el agregado de acetil-cisteína no mostró diferencias en la incidencia de ROP. **ROP de cualquier estadio:** RR= 0,89 [IC95%: 0.71-1.12]; RD= -0.06 [IC95%: -0.16-0.05]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo metodológico 3, PC 1.3, Tabla 2.

ROP grave: RR= 1.06 [IC95%: 0.59-1.90]; RD= 0.01 [IC95%: -0.06-0.08]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo metodológico 3, PC 1.3, Tabla 2.

Resultados de crecimiento extra-uterino: la evidencia es insuficiente para valorar otros resultados.

- *La administración parenteral de glucosa*

Se encontró una RS que evalúa la efectividad de intervenciones para la prevención de hiperglucemia en RN prematuros que reciben alimentación parenteral.⁴⁷

Incidencia de ROP: No hay evidencia de que distintas modalidades de infusión de glucosa o de insulina modifique la incidencia de ROP.

Administración temprana de lípidos con restricción glucosa vs. lípidos tardío: **ROP:** RR = 0.27 [IC 95%: 0.01 - 6.23]. Evidencia de BAJA

calidad. Ver Anexo metodológico 3, PC 1.3. Tabla 3.

Infusión lenta de glucosa vs. rápida: ROP: RR = 0.98 [IC 95%: 0.75 – 1.28]; ROP grave: RR = 1.70 [IC 95%: 0.33 – 8.84]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo metodológico 3, PC 1.3. Tabla 3.

Infusión de Insulina: ROP grave: RR = 1.06 [IC 95%: 0.54 – 2.07]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo metodológico 3, PC 1.3. Tabla 3.

Otros resultados: No hay pruebas suficientes de los ensayos aleatorios en neonatos con MBPN para determinar si las tasas menores o mayores de infusión de glucosa en el período posnatal temprano reducen la mortalidad, la morbilidad o los resultados adversos del neurodesarrollo. La infusión de insulina redujo la hiperglucemia, pero aumentó el riesgo de muerte temprana y aumentó el riesgo de hipoglucemia.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de la nutrición parenteral y la incidencia de ROP

No se reportaron resultados sobre la alimentación parenteral y la incidencia de ROP.

La administración de lípidos, glucosa, insulina y cisteína no se asocia con la incidencia de ROP. (EVIDENCIA DE BAJA CALIDAD ++00).

2. Otros beneficios y riesgos

Existe evidencia de moderada calidad que muestra que la administración parenteral mejora algunos indicadores de crecimiento extrauterino, particularmente cuando se la combina con la alimentación enteral.

No se encontró evidencia de que la administración de lípidos, glucosa, insulina y cisteína mejoren los parámetros de crecimiento extra-uterino.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

Sí bien en la mayoría de las UCIN de nuestro país se utiliza alimentación parenteral, en algunas resulta difícil su adquisición o preparación con métodos estériles.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: Dado que no se encontró evidencia DIRECTA sobre la efectividad de las distintas modalidades de alimentación parenteral en la incidencia de ROP, el ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia INDIRECTA, presumiendo que el empleo de la nutrición parenteral reduciría la incidencia de retardo de crecimiento extrauterino y, secundariamente, la incidencia de ROP. Dado que se trata de evidencia indirecta, formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.3.c. Punto de Buena Práctica Clínica: nutrición parenteral

En RNP internados en la UCIN se sugiere el inicio de la nutrición parenteral total desde el nacimiento, combinándola con la alimentación enteral.

PBP

Comentario: A pesar de que no hay evidencias de que la misma disminuya el riesgo de ROP; esto constituye una estrategia para evitar los déficits de aminoácidos (requerimientos 4 g/kg/día) y energía (requerimientos 90-110 kcal/kg/día) con el objetivo de disminuir la restricción de crecimiento extrauterino.

1.4. PREVENCIÓN DE LA ANEMIA

1.4.a En RN prematuros internados en las UCIN, el manejo apropiado de la prevención de la anemia, ¿reduce el riesgo de ROP?

La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención. El registro del Programa Nacional de ROP de Argentina muestra que en el año 2013, sobre 6051 niños prematuros de riesgo, el 12,8 % recibió transfusiones por anemia con un riesgo significativamente elevado de ROP: RR (IC 95%) 2,74 (2,43-3,09); OR (IC95%) 3,82 (3,21-4,55); $p < 0,0001$. Por tanto, se presume que toda medida que contribuya a reducir la anemia en RN prematuros, contribuirá indirectamente a reducir la incidencia de ROP.

1.4.a.1. En RN prematuros, el clampeo tardío del cordón umbilical, ¿reduce el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención. Se encontró una RS de adecuada calidad que evaluó ROP como resultado secundario.

La RS evaluó los efectos a corto y a largo plazo del pinzamiento temprano en lugar de tardío o la compresión del cordón umbilical para los lactantes nacidos antes de las 37 semanas completas de gestación y sus madres. Se eligieron quince estudios (738 niños) para su inclusión. Los participantes se encontraban entre las 24 y 36 semanas de gestación en el momento del parto. El máximo retraso en el pinzamiento del cordón fue de 180 segundos.⁴⁹

Efecto del clampeo tardío del cordón en la incidencia de ROP

- 1++
- La administración de sangre placentaria adicional al recién nacido prematuro, mediante el retraso del pinzamiento del cordón en 30 a 120 segundos en lugar del pinzamiento temprano, **no mostró diferencias en la incidencia de ROP (ROP de cualquier estadio: RR= 0,77 [IC95%: 0,39, 1,52])**. Evidencia MUY BAJA calidad. Ver Anexo 4, PC 1.4, Tabla 1.

Efecto del clampeo tardío en otros resultados

- El pinzamiento tardío del cordón se asoció con *menos lactantes que requirieron transfusiones por anemia* (siete ensayos, 392 lactantes; cociente de riesgos [CR] 0,61; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,46 a 0,81), *menos hemorragia intraventricular* (diagnóstico mediante ecografía de todos los grados) diez ensayos, 539 lactantes (CR 0,59; IC del 95%: 0,41 a 0,85) y *menor riesgo de enterocolitis necrotizante* (cinco ensayos, 241 lactantes, CR 0,62; IC del 95%: 0,43 a 0,90) en comparación con el pinzamiento inmediato. Sin embargo, *la concentración máxima de bilirrubina fue mayor para los lactantes asignados al pinzamiento tardío del cordón en comparación con el pinzamiento inmediato* (siete ensayos, 320 lactantes, diferencia de medias 15,01 mmol/L, IC del 95%: 5,62 a 24,40). Los autores concluyen que si bien el clampeo tardío del cordón parece asociarse con menos necesidad de transfusión, mejor estabilidad circulatoria, menos hemorragia intraventricular (todos los grados) y menor riesgo de enterocolitis

necrotizante, no hubo datos suficientes para establecer conclusiones fiables acerca de los efectos comparativos de cualquiera de los resultados primarios para esta revisión.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del clampeo tardío del cordón umbilical en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

El clampeo tardío del cordón no se asoció con un incremento del riesgo de ROP (MUY BAJA CALIDAD DE LA EVIDENCIA +000).

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios: *El clampeo tardío del cordón se asocia con menos necesidad de transfusión, mejor estabilidad circulatoria, menos hemorragia intraventricular (todos los grados) y menor riesgo de enterocolitis necrotizante.*

Riesgos: *Se observó un incremento en los valores de bilirubina comparado con el clampeo temprano.*

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las maternidades de nuestro país, aunque en muchas instituciones aún hay resistencias a la implementación de esta práctica de bajo costo.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: Dado que no se encontró evidencia DIRECTA sobre la efectividad de medidas para la prevención de infecciones y ROP, el ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia INDIRECTA y la evidencia local que refuerza una relación entre la sepsis y la incidencia de ROP. Ante la falta de evidencia directa, se formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.4. a.1 Punto de Buena Práctica Clínica: Clampado del cordón umbilical

Se sugiere realizar el clampeo tardío del cordón umbilical en los RN prematuros.

PBP

Comentario: A pesar de que no hay evidencias de que disminuya el riesgo de ROP, esto se asocia con menor necesidad de transfusiones por anemia, mejor estabilidad circulatoria, menor riesgo de hemorragia intraventricular (todos los grados) y de enterocolitis necrotizante.

1.4. a.2. En RN prematuros internados en las UCIN, el manejo apropiado

de transfusiones sanguíneas, ¿reduce el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Sobre el umbral para la indicación de transfusiones

El umbral de concentración de hemoglobina con el cual se decide la indicación de transfusión es un aspecto crítico al momento de decidir la transfusión del RN. La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención.

Se encontró una RS de buena calidad que comparó dos niveles de umbral y evaluó la morbilidad y mortalidad neonatal, incluyendo ROP como resultado secundario.⁴⁹

Umbral para la indicación de transfusión y la incidencia de ROP

Cuatro estudios de la RS evaluaron la incidencia de ROP de cualquier estadio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso restringido vs. el uso liberal de transfusiones.

ROP de cualquier estadio RR: 0.98 [IC95%: 0.84-1.14]. Evidencia de BAJA calidad.

ROP grado 1 o grado 2: 0.96 [IC95%: 0.78-1.18]. Evidencia de BAJA calidad.

ROP grado 3 o grado 4: 1.04 [IC95%: 0.68-1.58]. Evidencia de BAJA calidad.

Ver Anexo 4. PC 1.4. Tabla 2.

Umbral para la indicación de transfusión y efecto sobre otros resultados

- En comparación con el uso liberal, el uso restrictivo de transfusiones en RN de muy bajo peso al nacer redujo moderadamente los niveles de hemoglobina y la exposición a transfusiones. No hay evidencia de que el uso de un umbral de hemoglobina más bajo tenga un efecto en la mortalidad, morbilidad o sobrevida de los RN (en la tabla 1 se describen los niveles promedios empleados en los estudios incluidos en la RS).
- No pudo establecerse la seguridad por debajo de estos límites, por lo que los autores señalan que no deberían emplearse niveles más bajos hasta tanto no se genere nueva evidencia que evalúe su seguridad. Dada la variabilidad existente en los niveles más altos, no concluyen sobre estos niveles.

Tabla 1. Límites inferiores aproximados para los umbrales de hemoglobina y hematocrito considerados en los estudios incluidos en la RS.

Edad Postnatal	Con apoyo respiratorio	Sin apoyo respiratorio
	Hemoglobina g/l (Hematocrito %)	
Semana 1	115 (35%)	100 (30%)
Semana 2	100 (30%)	85 (25%)
Semana 3	85 (25%)	75 (23%)

Fuente: tomado de Whytes⁵⁵

Para calcular Hemoglobina se utilizó: %Hematocrito x 3,4 = g/l Hemoglobina

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del uso de un umbral para la indicación de transfusiones en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

No se observaron diferencias en la incidencia de ROP cuando se comparó el uso de un umbral para indicación de transfusiones de tipo restrictivo vs. otro más liberal (EVIDENCIA DE MUY BAJA CALIDAD +000).

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios: *El uso restrictivo de transfusiones en RN de muy bajo peso al nacer redujo moderadamente los niveles de hemoglobina y la exposición a transfusiones.*

Riesgos: *No hay evidencia de que el uso de un umbral de hemoglobina más bajo tenga un efecto en la mortalidad, morbilidad o sobrevida de los RN.*

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: Dado que no se encontró evidencia DIRECTA sobre la efectividad de medidas para la prevención de infecciones y ROP, el ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia INDIRECTA y la evidencia local que refuerza una relación entre la sepsis y la incidencia de ROP. Ante la falta de evidencia directa, se formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.4.a.2 Punto de Buena Práctica Clínica: Umbral para indicación de transfusiones

Se sugiere utilizar niveles bajos de hemoglobina y/o hematocrito (tal como se detallan en la Tabla 1) para indicar transfusiones.

PBP

Comentario: Si bien no hay evidencias que el uso restrictivo de transfusiones reduzca el riesgo de ROP, la morbilidad o mortalidad, sí reduce moderadamente las exposiciones a las transfusiones.

1.4. a.3. En RN prematuros internados en las UCIN, el control apropiado de extracciones sanguíneas, ¿reduce el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención. No se encontraron RS que evaluaran este aspecto y su incidencia en ROP.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: Si bien no hay evidencias de que el control de las extracciones sanguíneas disminuye el riesgo de ROP, el ETI considera recomendable su control para disminuir el número y volumen de sangre extraída pues se disminuye el riesgo de anemia y transfusiones que producen otras morbilidades en el recién nacido prematuro. Se formula una recomendación como Punto de Buena Práctica Clínica.

1.4.a.3 Punto de Buena Práctica Clínica: Declaración de la posición del ETI sobre control de extracciones sanguíneas

PBP

Se sugiere minimizar el número y volumen de sangre extraída para estudios de

laboratorio, utilizando métodos de monitoreo no invasivos y técnicas de micrométodo.

Comentario: Aunque no hay evidencias de que el control de las extracciones sanguíneas disminuya el riesgo de ROP, esto disminuye el riesgo de anemia y necesidad de transfusiones.

1.4.a.4. En RN internados en la UCIN el uso de Eritropoyetina, ¿disminuye el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La cantidad de eritrocitos circulantes (hematocrito) desciende después del nacimiento en todos los neonatos. Esto es particularmente cierto en neonatos prematuros debido a su respuesta deficiente a la anemia y a la cantidad de sangre que debe extraerse para la realización de pruebas. Los bajos niveles plasmáticos de eritropoyetina (EPO) (una sustancia en la sangre que estimula la producción de eritrocitos) en neonatos prematuros son el fundamento para el uso de EPO para prevenir y tratar la anemia.

La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención. Se identificaron 3 RS de calidad adecuada que evaluaron el uso de eritropoyetina en RN y consideraron ROP como uno de los resultados a evaluar.

- **La administración temprana de EPO (antes de los 8 días del nacimiento) vs. no administración.**⁵⁰

ROP de cualquier estadio: Se identificaron 11 estudios que evaluaron el uso temprano de EPO en 1464 RN internados en la UCIN y que evaluaron la incidencia de ROP de cualquier estadio. La administración temprana de EPO, incrementó la incidencia de ROP (significación estadística borderline): RR: 1.17 [IC95%: 0.98-1.39]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 4. PC 1.4. Tabla 3.

ROP severa: Ocho estudios evaluaron la incidencia de ROP severa (estadio > o igual a 3). El uso de EPO se asoció con un incremento estadísticamente significativo de esta condición: RR: 1.65 [IC95%: 1.12-2.43]. Evidencia de MODERADA calidad. Ver Anexo Metodológico 4. PC 1.4. Tabla 3.

Sólo uno de los ECA incluidos consideró ROP como resultado primario, y, al igual que un número importante de estudios observacionales, se observó un incremento de ROP asociado al uso temprano de EPO. Los autores concluyeron que dado los beneficios clínicos limitados y el riesgo incrementado de ROP, el uso temprano de EPO no estaba recomendado.

- **La administración tardía de EPO (después de los 7 días del nacimiento) vs. no administración:** En la RS identificada, se incluyeron más de 1300 neonatos prematuros en 28 estudios de administración tardía de EPO (a los ocho días o más de vida) para reducir el uso de transfusiones de eritrocitos y para evitar la exposición a donantes. Las guías para el uso de transfusiones de eritrocitos variaron entre los estudios.⁵¹

ROP de cualquier estadio: se incluyeron 3 estudios que evaluaron el uso tardío de EPO (posterior a los 7 días de nacimiento) en 331 RN

internados en la UCIN. La administración tardía de EPO no se asoció con ROP de cualquier estadio: RR: 0.79 [IC95%: 0.57-1.10]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 4. PC 1.4. Tabla 4.

ROP severa: Dos estudios en 212 RN evaluaron la incidencia de ROP severa (estadio > 3). No se encontró asociación entre el uso tardío de EPO y ROP: RR: 0.83 [IC95%: 0.23-2.98]. Evidencia de MUY BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 4. PC 1.4. Tabla 4.

- **La administración temprana de EPO** (antes de los 8 días del nacimiento) vs. **administración tardía de EPO** (después de los 7 días del nacimiento).⁵²

ROP de cualquier estadio y ROP severa: se incluyeron dos estudios en 191 RN, encontrándose una asociación con el uso de temprano de EPO en comparación con el uso tardío un incremento del riesgo de ROP, RR= 1.40 [IC95%: 1.05-1.86]. Evidencia de BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 4. PC 1.4. Tabla 5.

Cuando se valoró la incidencia de ROP severa (estadio igual o > 3), hubo una tendencia a una mayor incidencia con el uso temprano, aunque no se encontró un efecto significativo. El resultado fue consistente entre los estudios y hubo baja heterogeneidad. Evidencia de MUY BAJA calidad. Ver Anexo Metodológico 4. PC 1.4. Tabla 5.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del uso de EPO en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

El uso temprano de EPO comparado con su no administración se asocia con un incremento clínico y estadísticamente significativo de ROP, particularmente de ROP severa (EVIDENCIA DE MODERADA CALIDAD ++++).

El uso tardío de EPO comparado con su no administración NO se asocia a un incremento de ROP, aunque la evidencia disponible posee un poder estadístico reducido (EVIDENCIA DE BAJA CALIDAD ++00).

El uso temprano comparado con el tardío se asocia con el incremento de ROP de cualquier estadio (EVIDENCIA DE BAJA CALIDAD ++00). No se encontró asociación con la incidencia de ROP severa (EVIDENCIA DE MUY BAJA CALIDAD ++00).

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios:

El uso temprano de EPO comparado con su no administración reduce la cantidad de transfusiones sanguíneas y el volumen de glóbulos rojos transfundidos, aunque se trata de reducciones pequeñas, de relevancia clínica limitada (EVIDENCIA DE BAJA CALIDAD ++00). Cuando se lo compara directamente con el uso tardío se observa que no reduce significativamente el uso de una o más transfusiones o el número de transfusiones por RN.

El uso tardío de EPO se asoció a una reducción de la cantidad de transfusiones; sin embargo, no reduce el riesgo a la exposición de donantes ya que varios de los RN ya son transfundidos en la primera semana, cuando se produce el pico de requerimiento de EPO. El tratamiento con EPO tardía no tendría efectos importantes sobre la mortalidad o complicaciones frecuentes del

parto prematuro.

Riesgos: Ver incidencia de ROP.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país.

1.4.a.4. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible sobre el uso temprano de EPO

No se recomienda administrar EPO en forma temprana (antes de los 8 días de vida) pues aumenta en forma significativa la ROP severa.

Comentario: Aunque disminuye el número y volumen de transfusiones, el impacto clínico es limitado.

1.4.a.4. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible sobre el uso tardío de EPO

Se sugiere considerar el uso de EPO en forma tardía (después de los 7 días de vida) ya que no se ha demostrado incremento de la ROP.

Comentario: Si bien se asocia con una discreta reducción de la necesidad de transfusiones, no se asocia con disminución de la morbilidad en prematuros ni al riesgo de la exposición a donantes pues muchos de estos niños se transfunden en la primera semana de vida.

1.4.a.7. Hierro suplementado en la UCIN. El suplemento enteral con hierro disminuye el riesgo de ROP

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Colegio Real no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención. Se encontró una RS de adecuada calidad que evaluó ROP como resultado secundario.⁵³ Esta revisión examinó si la administración de suplementos de hierro tiene efectos beneficiosos en los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer. Se identificaron 26 ECA que fueron relevantes para este tema, que incluyeron 2726 niños. Los estudios que compararon dosis altas y bajas de hierro, indicaron que no hubo beneficios hematológicos al exceder las dosis "estándar" de hierro de 2 mg a 3 mg/kg/día. Un ensayo reciente sugiere que el hierro que comienza a administrarse temprano (a las dos semanas de edad) se traduce en una mejora de los parámetros hematológicos ya desde las ocho semanas de edad. El suplemento enteral con hierro mejoró los depósitos de hierro y redujo el riesgo de desarrollar anemia ferropénica en recién nacidos prematuros y/o de menos de 2500 grs.

Efecto del suplemento enteral en la incidencia de ROP

Sólo un estudio evaluó la incidencia de ROP en RN suplementados vs. no suplementados y no reporta la medida de los resultados.

Efecto del suplemento enteral con hierro en otros resultados

No se encontraron diferencias en los indicadores de crecimiento extrauterino, aunque hubo gran heterogeneidad en la manera en la que este fue evaluado, por lo que no fue posible realizar un meta análisis sobre este resultado.

Con respecto a los niveles de hierro y eritrocitos, se encontró que en el primer año de vida, después de dos meses de edad, la administración de suplementos de hierro puede dar lugar a reservas de hierro y niveles de eritrocitos algo mayores y tasas inferiores de anemia ferropénica. Sin embargo, hubo una gran variabilidad entre los diferentes estudios. Se necesitan más ECA con grupos de pacientes bien definidos.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del suplemento enteral con hierro en la incidencia de ROP (calidad de la evidencia)

No se encontró evidencia que permita determinar el efecto de esta intervención en la incidencia de ROP.

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios: El suplemento enteral con hierro no tendría efecto en los resultados de crecimiento extrauterino. Mejoró los parámetros bioquímicos (reservas de hierro, nivel de glóbulos rojos y de hemoglobina); sin embargo hay una gran variabilidad entre los resultados de los distintos estudios.

Riesgos: No se reportan.

3. Valores y preferencias de los pacientes

Los niños suelen rechazar el aporte oral de soluciones con hierro por su desagradable gusto metálico, por lo que debe explicarse a los padres la importancia de su administración.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETY considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país.

1.4.a.5 Recomendación basada en la mejor evidencia disponible sobre suplementación enteral de hierro

Se sugiere considerar la suplementación con hierro enteral a una dosis de 2 a 3 mg/kg/día a partir de las dos semanas de edad posnatal en recién nacidos prematuros.

Comentario: Si bien no disminuye la frecuencia de ROP, disminuye los riesgos de anemia ferropénica en prematuros

1.5. MANEJO DE LA OXÍGENOTERAPIA

La GPC del Colegio Real del Reino Unido no contiene evidencia sobre efectos de la oxigenoterapia. El registro del Programa Nacional de ROP de Argentina muestra en el año 2013, que sobre 6035 niños prematuros de riesgo, el 61,4% recibieron oxigenoterapia en distintas situaciones (reanimación en Sala de Partos, internación, traslados, cirugías, etc) y con distintos

métodos (bolsa y máscara, ARM, CPAP, bigotera, etc). En ellos el riesgo de ROP fue estadísticamente significativo : RR (IC95%) 4,45 (3,69-5,38); OR 5,56 (4,53-6,83); p<0,0001.

- 1.5.a En RN prematuros, el uso apropiado de la oxigenoterapia, evidenciado por ausencia de hiperoxia, hipoxia y/o fluctuaciones del oxígeno en sangre, ¿reduce el riesgo de ROP?
- 1.5.a.1 En RN prematuros que requieren reanimación en Sala de Partos, ¿cuál es la concentración adecuada de O2 para reducir el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Colegio Real del Reino Unido no contiene evidencia sobre este aspecto del manejo de oxígeno. Sin embargo, se identificaron cinco RS que evaluaron el efecto de distintas concentraciones de oxígeno en la resucitación de recién nacidos de término y pretérmino en la sala de partos^{64,55,56,57,58,59}; solo una RS incluyó a los RN prematuros como única población de estudio. Esta misma revisión es la única que incluye ROP como resultado secundario.⁶⁰

Efecto de la concentración de oxígeno en la sala de partos en la incidencia de ROP

- 1++ La RS de Brown J. y col. evaluó los efectos de las distintas concentraciones de oxígeno en la sala de partos en RN prematuros. De los 6 ensayos clínicos incluidos, en 3 se reportan los resultados de las diferentes concentraciones de oxígeno en la incidencia de ROP. La población incluyó 199 RN prematuros \leq 28 semanas⁶¹, < 31 semanas⁶², < 32 semanas⁶³. Se comparó el uso de una concentración baja de oxígeno (aire ambiental⁶⁸, O2 al 30%⁶⁷ y O2 al 50%⁶⁶) vs. una concentración alta (mayor 80%). *No se encontraron diferencias en la incidencia de ROP en los grupos comparados (RR = 0,68; IC95% = 0,24 - 1,96).*⁶⁰

Efecto de la concentración de oxígeno en la sala de partos en la incidencia de otros resultados

Además de la RS de Brown, cinco RS que evalúan el efecto de las concentraciones de O2 en la sala de partos en resultados a corto plazo (por ej. mortalidad o desarrollo de complicaciones pulmonares) como a más largo plazo (desarrollo neurológico).

Sobrevida del RN: En las 5 RS, se encontró que la sobrevida a la semana o al mes era mayor en el grupo con menores concentraciones de oxígeno. En una de las RS la diferencia de mortalidad entre los grupos no fue significativa, aunque se observa una tendencia a favor del uso de aire ambiental (Tabla 2).

Tabla 2. Efecto de distintas concentraciones de O2 en la sala de partos en la sobrevida de RN: resultados de seis RS publicadas entre 2004 y 2013.

	Davis ⁶⁴ (2004)	Tan ⁵⁵ (2005)	Rubi ⁵⁶ (2007)	Sauganch ⁵⁷ (2008)	Guay ⁵⁸ (2011)	Brown ⁶⁰ (2012)
N estudios; N población	5; 1302 RN	4; 1275 RN	7;	6; 1082 RN	8; 1500 RN	6; 484 RN

Intervención	Aire ambiental vs. O ₂ ¹	Aire ambiental vs. O ₂	Aire ambiental vs. O ₂	O ₂ 21% vs. O ₂ 100%	O ₂ y otros gases vs. aire ambiental	Bajo O ₂ (<50% vs. alta O ₂ (>80%))
Resultado	Muerte del RN	Muerte en el seguimiento	Muerte del RN 7 días (M7d) y ≥ 30 días (M≥30d)	Muerte del RN	Muerte del RN	Muerte del RN
Estimación del efecto	0,71 [0,54, 0,94]	0,71 [0,54, 0,94]	M7d: 0,70 [0,50 - 0,98] M≥30d: 0,63 [0,42, 0,94]	0,69 [0,54, 0,88] todos estudios 0,32 [0,12, 0,84] solo ECR ²	1,35 [0,97; 188] ³	0,65 [0,43, 0,98] todos estudios 1,00 [0,45, 2,24] solo alta calidad ⁴
Observación	Mayoría de RN cerca o de término nacidos en países en desarrollo.			Se incluyeron ECR y cuasi-experimentales	La mayoría cuasi-randomizados	
Calidad SIGN		++				++

Notas: 1. Dos de los 5 estudios no fueron enmascarados; en estos casos, cuando el RN que era tratado con aire y no respondía, se le administraba Oxígeno; 2. Solo ECR: ensayos clínicos estrictamente randomizados; 3. A diferencia de las otras RS, en este caso se presenta la comparación de O₂ vs. aire (las otras RS es aire vs. oxígeno); 4. Cuando sólo se incluyeron ensayos con adecuado ocultamiento de la secuencia de asignación, no se encontraron diferencias; el efecto de los dos que no cumplieron este criterio mostró un efecto a favor del aire ambiental (RR = 0,55; [0,33 - 0,88]).

Encefalopatía hipóxica: De las 6 RS, 4 reportan resultados sobre este evento. En todos los casos, no se encontraron diferencias entre los grupos comparados.^{60,61,63,64}

Desarrollo neuromotor a los dos años: Una de las RS señala no contar con datos suficientes para evaluar este efecto.⁶⁰ La RS de Tan y col. no encuentra diferencias en el porcentaje de niños que no caminan o hablan a los 18-24 meses así como en aquellos en los que el pediatra hace diagnóstico de desarrollo neuromotor anormal.⁶¹ En el año 2012, Saugstad publica los resultados de una RS cuyo objetivo fue, precisamente evaluar los resultados en el desarrollo neuromotor en RN reanimados con aire ambiental vs. O₂. De 10 estudios en los que se comparan estas intervenciones, solo 3 incluyeron el seguimiento a más largo plazo. De los 678 RN seguidos, 113 fallecieron y sólo 414 de los 565 fueron considerados elegibles para el análisis. No se encontraron diferencias en el desarrollo neuromotor en el grupo reanimado con aire ambiental respecto a aquel reanimado con O₂ (RR = 1,24 [0,73, 2,10]).⁶⁵

Otros resultados: De acuerdo a la RS más reciente, realizada sólo en prematuros⁶⁶, no se encontraron diferencias en:

- RN con intubación endotraqueal: RR = 0,97 [0,72, 1,29]; 3 estudios (225 RN).
- Reemplazo del surfactante: RR = 1,03 [0,68, 1,58]; 3 estudios (188 RN).

- RN que alcanza la saturación de O₂ deseada a los: 3 minutos (RR = 0,42[0,10, 1,83]); 5 minutos (RR = 0,94[0,80, 1,11]); 8 minutos (RR = 0,91 [0,47, 1,77]); 10 minutos (RR = 0,96 [0,84, 1,11]).
- RN con displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica: RR = 0,86[0,24, 1,96]; 3 estudios (223 RN)
- RN con enterocolitis necrotizante: RR = 1,74[0,42, 7,20]; 3 estudios (2199 RN)
- RN con hemorragia intraventricular severa: RR = 1,50[0,71, 3,15]; 4 estudios (240 RN).

Sobre la modalidad de administración de oxígeno: una RS reciente (2013) mostró que el uso de la Ventilación a Presión Positiva en RN reanimados en Sala de Partos fue más beneficiosa que la ventilación mecánica.⁶⁴ Se incluyeron 4 ensayos clínicos randomizados (2782 participantes). Al comparar VPP vs. ventilación mecánica y la incidencia de displasia broncopulmonar y/o mortalidad a las 36 semanas corregidas se encontró:

Displasia broncopulmonar (DBP): RR = 0,91 [0,82, 1,01].

Mortalidad: RR = 0,88 [0,68, 1,14].

Efecto combinado (DBP y mortalidad): RR = 0,91 [0,84, 0,99]. De acuerdo a este resultado, un RN más puede sobrevivir sin DBP cada 25 RN tratados con VPP en la sala de partos en lugar de ser intubados.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de las distintas concentraciones de O₂ en la sala de partos en la incidencia de ROP

No se encontró diferencias en la incidencia de ROP en grupos de RN reanimados en sala de parto con concentraciones bajas de O₂ vs. concentraciones altas.

2. Otros beneficios y riesgos

Beneficios: *Los RN reanimados con bajas concentraciones de O₂ presentaron mayor supervivencia a la semana o al mes que aquellos reanimados con concentraciones más altas. No se encontraron diferencias en otros resultados, como desarrollo neuromotor, incidencia de encefalopatía hipóxica isquémica, hemorragia intraventricular; requerimiento de intubación endotraqueal, reemplazo con surfactante, complicaciones pulmonares y enteritis necrotizante.*

Riesgos: *No se reportan*

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

Para apoyar la implementación de esta recomendación, el ETI considera importante tener en cuenta las especificidades para el manejo de O₂ contenidas en las guías sobre reanimación cardiopulmonar propuestas por la Sociedad Argentina de Pediatría en el año 2014⁶⁵, formuladas a partir de la adaptación de las Guías de la Academia Americana de Pediatría y de la Academia Americana del Corazón sobre Reanimación Neonatal (2010).⁶⁶ Esta guía recomienda que si es necesario utilizar Ventilación con Presión Positiva (VPP), se debe iniciar

con aire en recién nacidos de término, pero en recién nacidos prematuros comenzar con O₂ a concentraciones del 30 al 50%. Estas concentraciones de O₂ deberán ajustarse luego de 90 segundos, aumentando paulatinamente hasta 100%, o disminuirse, de ser necesario, para lograr las saturaciones deseadas. Las saturaciones de O₂ (medidas a nivel preductal) que deben alcanzarse en relación al tiempo de vida son: 3 min: 70-75%; 5 min: 80-85%; 10 min 85-95%.

Es importante tener en cuenta que el cumplimiento de esta recomendación puede verse afectado en algunas maternidades que no cuentan, en la sala de partos, con mezcladores de gases y oxímetros de pulso. Estos últimos se requieren para ajustar los niveles de oxígeno según parámetros recomendados y los primeros, para lograr las mezclas de aire más apropiadas para la reanimación del RN.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: El ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia de otros resultados distintos a ROP, para el cual no se encontraron beneficios asociados. Asimismo, el ETI refuerza su postura a favor del inicio de la reanimación con VPP con niveles bajos de O₂, a partir de las recomendaciones nacionales (Sociedad Argentina de Pediatría) e internacionales (Academia Americana de Pediatría, Academia Americana de Oftalmología, ACoRN Neonatal Society-Canadá). Por lo mencionado, se formula las recomendaciones 1.5.a.1.1 a 1.5.a.1.3, como **Puntos de Buena Práctica**.

1.5.a.1. Punto de Buena Práctica: concentración de oxígeno a utilizarse en la reanimación en la sala de partos

PBP

En nacidos prematuros en sala de partos, se sugiere iniciar la reanimación empleando Ventilación a Presión Positiva con niveles bajos de oxígeno (entre 30% y 50%) y monitorear la saturación de oxígeno en todo momento.

Comentario: Si bien no se reportan diferencias en la incidencia de ROP según la concentración de oxígeno empleada en la reanimación del recién nacido, esta medida incrementaría la sobrevida.

1.5.a.1. Punto de buena práctica: sobre el monitoreo de oxígeno en sala de partos

PBP

Se sugiere que las salas de parto estén provistas de mezclador de aire y oxígeno (blender) y oxímetro de pulso de manera de monitorear regularmente los niveles de saturación de oxígeno y alcanzar los niveles deseados a los:

3 minutos: 70% - 75%

5 minutos: 80% - 85%

10 minutos: 85% - 95%

1.5.a.1. Punto de buena práctica: sobre el ajuste de oxígeno durante la

reanimación

PBP

Se sugiere ajustar los niveles de oxígeno (incremento o reducción) cada 90 segundos, tomando como referencia los parámetros esperados a los 3, 5 y 10 minutos.

1.5.a.2

En RN prematuros que requieren oxigenoterapia en ARM, halo o bigotera en internación y/o traslados intra/extrahospitalarios, cirugías, anestésias, etc. la saturación adecuada de O₂ según peso y edad gestacional, ¿reduce el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Efecto de los niveles de saturación de oxígeno en la internación en la incidencia de ROP y supervivencia del RN

Desde el descubrimiento de la relación entre los niveles de saturación de oxígeno y la progresión de la ROP en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, se realizaron distintos estudios con el fin de determinar los niveles óptimos.

1+

Los dos primeros ECAs datan de los años 2000 (STOP ROP)⁶⁷ y 2003 (BOOST)⁶⁸. En el primero, se observó que los niveles altos de saturación de O₂ (96% - 99%) comparados con los niveles más bajos (86% - 94%) no incrementaron la progresión de ROP Umbral, pero se asociaron con una mayor incidencia de complicaciones respiratorias. En el segundo, realizado en RN con menos de 30 semanas y randomizados a partir de la semana 3 posterior al nacimiento, se observó que los niveles altos (95%-98%) incrementaban los días de requerimiento de oxígeno y el consumo de recursos, cuando se los comparaba con niveles bajos (91%-94%).

1++

En el año 2009 se publican los resultados de una RS Cochrane, que evaluó la exposición restrictiva de O₂ vs liberal en recién nacidos prematuros y/o de bajo peso al nacer.⁶⁹ La restricción de oxígeno redujo significativamente la incidencia y gravedad de la ROP, sin aumentar excesivamente las tasas de mortalidad en el meta análisis de los cinco ensayos incluidos en esta revisión (Evidencia de calidad baja a moderada, dependiendo del resultado y del período neonatal; Ver Anexo Metodológico 5. PC 1.5. Tabla 1). El único ensayo que abordó específicamente la pregunta sobre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) baja versus alta, no halló efectos sobre la mortalidad, pero no informó (con suficiente detalle como para justificar su inclusión) el efecto de esta intervención sobre los resultados oculares de otro tipo. Los efectos de cualquiera de estas políticas de administración de oxígeno sobre otros resultados clínicamente importantes incluida la enfermedad pulmonar crónica y el crecimiento a largo plazo, el neurodesarrollo, la función pulmonar o visual no se informaron en los ensayos. Sin embargo, los datos disponibles no permitieron responder a la pregunta acerca de cuál es el rango óptimo pretendido para mantener los niveles de oxígeno en sangre en recién nacidos prematuros o de BPN.

En el año 2010, Chen ML y col. realizaron una RS de calidad moderada, que incluyó estudios observacionales y ECAs. Su objetivo fue comparar niveles bajos (70% - 96%) y altos de O₂ (94% - 99%) en RN prematuros ≤32 semanas. Se encontró que los niveles bajos de O₂ en las primeras dos semanas y los niveles

- 1- elevados en la edad ≥ 32 semana post-menstrual se asociaron con una menor progresión a ROP severa. Si bien los autores concluyeron que eran necesarios nuevos ECAs, de mayor potencia, que permitieran corroborar estos resultados, la RS no describe la calidad metodológica de los estudios incluidos, lo que genera incertidumbre sobre la validez de los resultados reportados.⁷⁰

Al momento de la realización de estas dos RS distintos ensayos clínicos cuyo objetivo era precisamente determinar los niveles de O₂ apropiados se encontraban en marcha en el marco del meta análisis prospectivo promovido por la Colaboración NeOProm (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis).^{71,72} Este meta análisis tendrá una muestra total de 5230 neonatos, de cinco ECAs: SUPPORT⁷³, BOOST II Australia⁷⁴, BOOST-NZ⁷⁵, BOOST II UK⁷⁶, COT⁷⁴. Sus resultados no solo permitirán analizar los datos agregados de cada ECA, sino también a nivel de cada paciente individual, lo que permitirá aumentar la potencia y alcance de la investigación. Estos resultados se presentarían en el año 2015.⁷⁵

Los ensayos BOOST de Australia y UK fueron suspendidos por decisión del Comité de Monitoreo de Datos luego de que, un análisis interino de los datos de ambos ensayos mostrara una mortalidad mayor de los RN que recibieron niveles más bajos de oxígeno. A inicios del año 2009, mientras los ensayos BOOST estaban en desarrollo, hubo una modificación en el algoritmo de monitoreo de los niveles de oxígeno, que mejoró la precisión con la que estos eran administrados. En diciembre del año 2010, se realizó un análisis interino en el que se combinaron los resultados de los tres ensayos BOOST (UK, Australia y NZ) con los del ensayo SUPPORT. Este análisis mostró que, entre los 3631 RN, aquellos randomizados al grupo con niveles de oxígeno entre 91% y 95%, tenían una tasa de sobrevida mayor que aquellos asignados al grupo con niveles de oxígeno entre 85% y 89% (mortalidad 17,3% vs. 14,4%; RR sobrevida asociado con niveles más altos de O₂: 1,21 IC 99,73% [0,96 – 1,52]; valor P = 0,015). Entre aquellos 1055 RN que fueron tratados post-calibración de los niveles de oxígeno, las diferencias fueron aún mayores (mortalidad 21,8% vs. 13,3%; RR sobrevida asociado con niveles más altos de O₂: 1,65 IC 99,73% [1,09 – 2,49]; valor P < 0,001). Estos resultados hicieron que el comité coordinador de los ensayos clínicos decidiera finalizar el reclutamiento de RN.⁷⁶

- 1++ En el año 2014, Saugstad O. y Aune D. publicaron los resultados de la primera RS retrospectiva que incluyó los 5 ECAs mencionados. De acuerdo a sus resultados, la administración de O₂ a niveles bajos (85–89%) en comparación con la administración a niveles altos (91–95%) se asoció a una mayor mortalidad al alta o en el seguimiento (RR = 1,41; IC 95% = 1,14–1,74) y de enteritis necrotizante (RR = 1,25; IC 95% = 1,05–1,49) pero también a una menor incidencia de ROP (RR = 0,74; IC 95% = 0,59 – 0,92) (Evidencia de ALTA calidad, Ver Anexo Metodológico 5, PC 1.5, Tabla 2). No se encontraron diferencias en la incidencia de displasia broncopulmonar, injuria cerebral y ductus arterioso persistente.⁷⁷

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de las distintas saturaciones de O₂ durante la internación en la incidencia de ROP

Una política de oxigenoterapia sin restricciones y sin monitorización tiene efectos perjudiciales potenciales, sin beneficios claros. (Evidencia de BAJA a MODERADA calidad dependiendo del tipo de resultado considerado y el periodo neonatal).

La incidencia de ROP es menor en RN que tienen saturaciones de oxígeno más bajas (entre 85% y 89%). Evidencia de ALTA calidad (++++).

2. Otros beneficios y riesgos

Riesgos: La sobrevida a las 36 semanas al alta o durante el seguimiento es menor y la incidencia de enterocolitis necrotizante es mayor en RN que tienen saturaciones de oxígeno más bajas (entre 85% y 89%). Evidencia de ALTA calidad (++++).

2. Valores y preferencias de los pacientes

Debe explicarse a los padres y familiares los riesgos del uso del oxígeno puro y el delicado equilibrio que debe lograrse entre saturaciones de oxígeno más altas que producen más ROP y las más bajas que producen mayor morbilidad.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El cumplimiento de estas recomendaciones puede verse afectado en algunas maternidades que no cuentan, en las UCIN, con la cantidad apropiada de oxímetros de pulso que permita monitorear a todos los RN que se encuentran bajo tratamiento con oxígeno, en todo momento. Así mismo, algunas salas carecen de mezcladores de gases, necesarios para ajustar la fracción inspirada de oxígeno. A partir de la experiencia de los miembros del ETI, se decidió agregar puntos de buena práctica para fortalecer la implementación de estas recomendaciones.

1.5. a.2. Recomendación Basada en la mejor evidencia disponible sobre el uso de Oxígeno en la UCIN

*

Se recomienda monitorizar permanentemente la saturación de oxígeno, utilizando un oxímetro de pulso, mantener la saturación de oxígeno entre 89% y 94% y colocar la alarma de saturación mínima en 88% y la de saturación máxima en 95% en todos los niños prematuros a los que se esté administrando oxígeno.

††

Comentario: Esto debe realizarse con cualquier sistema de suministro de oxígeno (ARM en cualquier modalidad, CPAP, halo, bigotera, libre), en cualquier circunstancia (internación neonatal, traslados, cirugías, anestias) e independientemente de la duración de la oxigenoterapia.

Nota de aplicabilidad: existe aún una gran controversia sobre el cuerpo de evidencia disponible. Al momento de elaborar esta guía, una RS Cochrane está en desarrollo; por tanto, las recomendaciones deberán actualizarse al publicarse los resultados de esta RS y de la RS prospectiva del NeOProm. Todavía hay muchas preguntas sin respuesta en este campo, por lo que el ETI considera esencial la realización de estudios de calidad que contribuyan a reducir la incertidumbre sobre la saturación adecuada de oxígeno.

Monitoreo del Uso de Oxígeno y aspiración de tubo endotraqueal

No se encontró evidencia de calidad sobre modalidades de monitoreo del uso del oxígeno y de aspiración del tubo endotraqueal y la incidencia de ROP. Sin embargo, dado que son prácticas que evidencian una gran variabilidad en las UCIN, afectando el manejo adecuado de oxígeno, el ETI formula una serie de Puntos de Buena Práctica Clínica sustentados en recomendaciones nacionales (Sociedad Argentina de Pediatría) e internacionales (Academia Americana de Pediatría, Academia Americana de Oftalmología, ACoRN Neonatal Society-Canadá), que considera relevantes para mejorar la práctica.

1.5. a.2. Punto de buena práctica sobre el monitoreo del uso de oxígeno en la UCIN

PBP

Se sugiere que todas las Unidades de Cuidados Intensivos cuenten con mezcladores (blenders) de aire comprimido y oxígeno y oxímetros ambientales para controlar periódicamente la FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno), especialmente cuando hay discordancias entre la mezcla indicada y las saturaciones logradas.

1.5. a.2. Punto de buena práctica sobre aspiración del tubo endotraqueal

PBP

Se sugiere que al aspirar un tubo endotraqueal se utilice una Bolsa de Reanimación conectada a un mezclador.

Comentario: Esto se realiza para que el niño reciba la misma concentración de oxígeno que estaba recibiendo y, para evitar episodios de hipoxia o hiperoxia, considerar otras estrategias (aumento de la PIM y la FR), en lugar de "preoxigenar" al niño aumentando la FiO₂.

Nota de aplicabilidad: Aunque no existe evidencia de alta calidad, se considera que la recomendación debe aplicarse en todos los niños prematuros por los menores riesgos de hipoxia/hiperoxia al no preoxigenar y utilizar bolsa de reanimación conectada a un mezclador. Para maximizar el procedimiento es recomendable utilizar un circuito cerrado, ya que además de requerir un único operador, es más rápido, con menos riesgos de infección y menos fluctuaciones de oxígeno. La presión de aspiración debiera ser menor a 80 mmHg, empleando solución fisiológica sólo si es necesario y en cantidad mínima.

1.5. a.2. Punto de Buena Práctica: Sobre el flujo de oxígeno y uso de flujímetros

PBP

Se sugiere contar con flujímetros (flowmeters) de bajo flujo (1 a 3 litros/minuto) y comunes de 15 litros/minuto.

Comentario: Los de bajo flujo deberían utilizarse cuando se usan cánulas nasales. Cuando se utiliza halo, el flujo debería ser de 8 a 10 litros/minuto con un mínimo de 5 l en los pacientes más pequeños. En CPAP es recomendable utilizar el flujo más bajo para avanzar el PEEP deseado.

Nota de aplicabilidad: Aunque no existe evidencia de alta calidad, se considera una práctica básica para garantizar la seguridad y calidad de la atención. Los flujos excesivos son innecesarios

y pueden causar daños respiratorios.

1.6. PREVENCIÓN DEL DOLOR

1.6.a En RN prematuros internados en la UCIN, el uso apropiado de medidas de reducción del dolor, ¿disminuyen el riesgo de ROP?

1.6.a.1 En RN prematuros internados en la UCIN sometidos a procedimientos de rutina, ¿el uso apropiado de métodos de analgesia (farmacológica y no farmacológica) reducen el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Efecto del uso apropiado de medidas de reducción del dolor y la incidencia de ROP

La GPC del Colegio Real del Reino Unido no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención de ROP. En la actualización de la evidencia, el Programa Nacional de ROP identificó una RS sobre métodos de prevención del dolor durante procedimientos en neonatos.²⁹ La RS tuvo como objetivo evaluar la eficacia del uso de sucrosa oral para aliviar el dolor de los RN durante la realización de distintos procedimientos. No se evaluó el efecto de estos procedimientos en la reducción de la incidencia de esta patología.²

Efectividad de las intervenciones para reducción del dolor

1++

- La RS de Stevens y col. encontró que la administración de sucrosa a los RN reduce el tiempo de llanto y conductas como muecas faciales (Tabla 1). Solo 5 de los estudios incluidos en esta RS evaluaron la reducción del dolor con sucrosa oral durante procedimientos oftalmológicos. Se combinaron los resultados de tres de estos estudios que emplearon métodos similares de administración de sucrosa, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Los autores señalaron que se requieren más investigaciones para determinar si dosis repetidas de sucrosa son seguras y efectivas, especialmente en los RN de muy bajo peso al nacer o que se encuentran con respiradores.
- Tres RS demostraron la efectividad del uso de métodos no farmacológicos como la lactancia materna y artificial^{29,30} y el método canguro³¹ para aliviar el dolor durante procedimientos de rutina en RN, como por ejemplo la punción del talón para la pesquisa de distintas enfermedades en el RN. La administración de glucosa o sucrosa mostró una efectividad similar a la observada con la lactancia materna. Sin embargo, la población incluida en la RS (RN a término y estabilizados) es diferente a la considerada en la presente guía (RN prematuros), por lo que no puede establecerse su efecto

en la reducción de la incidencia de ROP, la aplicabilidad de los resultados en RN prematuros y particularmente, en la realización de procedimientos oftalmológicos.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de las intervenciones para reducción del dolor durante procedimientos oftalmológicos y la incidencia de ROP

No se encontró evidencia que evalúe la relación entre la reducción del dolor por medio de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas durante procedimientos oftalmológicos y la incidencia de ROP.

2. Efectividad de intervenciones para reducción del dolor

Existe evidencia de que los métodos no farmacológicos como la lactancia materna y la artificial, el uso de sucrosa, y el método canguro son efectivos para reducir el dolor asociados a ciertos procedimientos, como la punción del talón. No se dispone de evidencia suficiente para determinar su efectividad en RN prematuros y procedimientos oftalmológicos, pero el ETI considera que, hasta tanto se disponga de mayor evidencia sobre este grupo, los resultados podrían ser extrapolados a esta población (EVIDENCIA INDIRECTA).

3. Valores y preferencias de los pacientes

Es evidente que los padres prefieren que se considere y trate de reducir el dolor de los procedimientos a los que se somete a sus hijos.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país ya que son de bajo costo y al alcance de todos, aunque no siempre se considera que el recién nacido es capaz de sentir dolor.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: El ETI formuló la recomendación sobre la base de la evidencia de otros resultados distintos a ROP, para el cual no se encontraron beneficios asociados. Dado que la búsqueda y análisis de la evidencia sólo considera RS que incluyeron ROP en sus resultados y ante la posibilidad de un sesgo de selección, el ETI formuló la recomendación como **Punto de Buena Práctica**.

1.6.a.1.1. Punto de Buena Práctica Clínica: Uso de métodos analgésicos

PBP

Se sugiere el uso de métodos no farmacológicos para reducir el dolor (sucrosa, lactancia materna y artificial, método canguro), cuando se realizan procedimientos dolorosos rutinarios en recién nacidos.

Comentario: A pesar de que no hay evidencias de que disminuyan el riesgo de ROP, se ha demostrado un efecto analgésico lo que contribuye a mejorar el bienestar y estabilidad de los niños.

1.7. PREVENCIÓN DEL ESTRÉS

1.7.a. En RN internados en la UCIN, el uso de estrategias para prevención del estrés (control de iluminación, ruidos, posicionamiento, manipulación, participación de padres) ¿reducen el riesgo de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Los RN prematuros experimentan distinto tipo de morbilidades relacionadas a la inmadurez de sus órganos y su estado de salud. Se cree que un entorno no favorable en la UCIN puede contribuir a esta morbilidad por lo que se han evaluado distintas intervenciones para reducir el stress del RN y las enfermedades potencialmente relacionadas, entre ellas ROP. La GPC del Colegio Real del Reino Unido no contiene evidencia sobre este aspecto de la prevención de ROP. Se identificaron 3 RS de calidad adecuada que evaluaron la efectividad de distintas intervenciones para prevenir el estrés del RN durante su internación en la UCIN y que consideraron ROP como resultado.^{82,83,84}

Efecto de las intervenciones para reducción del stress en la incidencia de ROP

1++

- *Symington y Pinelli (2009)* evaluaron la efectividad del "cuidado del desarrollo" ("developmental care") en la reducción del stress de los RN durante su internación en la UCIN.^{85,86} Solo 1 estudio (*Westrup 2000*⁸⁵) evaluó el efecto del NIDCAP en la incidencia de ROP severa, no encontrándose diferencias entre el grupo que recibió la intervención y aquel que no la recibió. Asimismo, el meta análisis de dos estudios (*Als 1994*⁸⁶ y *Als 2004*⁸⁷) que evaluaron el efecto del NIDCAP en la incidencia de ROP de cualquier estadio no mostró diferencias estadísticamente significativas.

1+

- *Phelps y Watts (2012)* evaluaron el efecto de reducir la iluminación de la UCIN en la incidencia de cualquier tipo de ROP aguda o ROP con mala evolución en neonatos prematuros que requieren internación. A partir de la evidencia proveniente de 4 ECAs y un estudio cuasi-experimental, los autores concluyeron que *es muy poco probable que la reducción de la exposición de la retina del neonato a la luz ambiental en la UCIN reduzca la incidencia de ROP o eventos relacionados a esta condición.*⁸⁸

1+

- *Flenady y Woodgate (2012)* evaluaron el efecto en el balance hidroelectrolítico, la morbilidad y la mortalidad de los RN internados en la UCIN, de colocarlos en cunas radiantes versus incubadoras convencionales e incluyeron la evaluación de ROP entre los resultados considerados. ⁸⁹Solo 2 estudios incluyeron este resultado y solo uno de ellos consideró, tanto la incidencia de ROP de cualquier estadio como ROP severa. *No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados al considerar globalmente todos los estudios incluidos y en el análisis por subgrupo.* En este último se compararon cunas radiantes SIN escudos térmicos vs. incubadoras SIN escudos térmicos – solo 1 estudio-. Se encontró un único estudio que comparó el uso de cunas radiantes CON escudos térmicos versus incubadoras SIN escudos térmicos, en el que se observó un incremento de ROP, pero que no fue estadísticamente significativo.

Efecto de las intervenciones para reducción del estrés en otros resultados

- La RS de *Symington y Pinelli (2009)* tuvo como objetivo evaluar la efectividad de distintas intervenciones de cuidado del desarrollo para reducir la incidencia de retraso de neurodesarrollo, baja ganancia de peso y/o altura, duración de la estancia hospitalaria y/o ventilación mecánica, el estrés fisiológico. Se identificaron 36 ECAs elegibles que incluyeron 4 de los grupos mayores de cuidado del desarrollo (posición del RN, agrupamiento de las actividades de cuidado de enfermería, modificación de los estímulos externos y cuidado individualizado del desarrollo), 19 subgrupos de intervenciones y múltiples resultados clínicos.

Estudios sobre posición del RN: Dos estudios compararon anidamiento vs. no anidamiento, con resultados inconsistentes en la duración de la internación en UCIN. Se encontró un estudio que comparó envolver al RN en pañales vs. no envolverlo, que mostró que el grupo que fue envuelto presentó puntuaciones más altas en el Examen Neonatal de Neuro-comportamiento de Morgan. No se encontraron estudios que compararan posición en pronación vs. supinación.

Estudios sobre agrupamiento de actividades de enfermería: no se identificaron.

Modificación de los estímulos externos: Solo 2 intervenciones demostraron resultados clínicamente importantes. La estimulación táctil mejoró los resultados a corto plazo relacionados con el crecimiento y redujo la duración de la estadía. La estimulación vestibular, auditiva, visual y táctil aceleró la transición a la alimentación a pecho completa y redujo la duración de la estadía.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de las intervenciones para manejo del estrés en la incidencia de ROP

No hay evidencias de que el conjunto de intervenciones denominadas "cuidado del desarrollo" en RN prematuros (control de estímulos externos -vestibular, auditivos, visuales y táctiles-, agrupación del cuidado de enfermería, posicionamiento y/o envolver al RN en pañales) disminuyan la incidencia de ROP.

No hay evidencias que demuestren que la reducción de la exposición de la retina del neonato a la luz ambiental en la UCIN reduzca la incidencia de ROP.

2. Efectividad de intervenciones para reducción del estrés

Beneficios:

Existe evidencia limitada de los beneficios de cada uno de los tipos de intervenciones de cuidado del desarrollo (el anidamiento del RN favorecería el neuro-desarrollo; la estimulación táctil mejoró los resultados a corto plazo relacionados con el crecimiento y redujo la duración de la estadía; la estimulación vestibular, auditiva, visual y táctil aceleró la transición a la alimentación a pecho completa y redujo la duración de la estadía). Dada la multiplicidad de estudios y la falta de consistencia de los resultados, existe aún gran incertidumbre sobre la efectividad de este tipo de intervenciones administradas solas o en conjunto.

Riesgos

No se reportaron efectos adversos relacionados con las intervenciones de cuidado de desarrollo.

3. Valores y preferencias de los pacientes

Los padres aceptan y valoran participar en intervenciones de cuidado del desarrollo al tomar parte, junto con el equipo de salud, en la asistencia de sus hijos.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no existen barreras para la implementación de esta recomendación en las UCIN de nuestro país. Pocos servicios de neonatología cuentan con sistemas de regulación de la intensidad de la luz, por lo tanto muchos lo reemplazan tapando las incubadoras con paños, que si bien disminuyen la intensidad lumínica que recibe el recién nacido, impiden su visualización permanente para un mejor control (aunque no sería necesario si el niño está adecuadamente monitoreado y con las alamas en niveles óptimos). Aún no es universal el ingreso irrestricto de los padres a las UCIN, el contacto piel a piel y la disponibilidad de Residencias para madres, todas acciones de bajo costo que disminuyen el stress de los RN y las familias.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: El ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia de otros resultados distintos a ROP, para el cual no se encontraron beneficios asociados. Dado que la búsqueda y análisis de la evidencia sólo considera RS que incluyeron ROP en sus resultados y ante la posibilidad de un sesgo de selección, el ETI formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**. A pesar de la falta de evidencias respecto a la ROP, el "cuidado del desarrollo" favorece el mismo y aumenta el confort del niño por lo que debiera utilizarse siempre.

1.7. a.1. Punto de Buena Práctica Clínica: estrategias para la prevención del estrés

PBP

Se sugiere implementar medidas de "cuidado del desarrollo" tales como anidamiento y estimulación de los sentidos.

Comentario: Si bien no disminuiría la incidencia de ROP, contribuyen al bienestar de los RN prematuros y podrían mejorar su desarrollo neurológico.

NOTA DEL ETI SOBRE LA RECOMENDACIÓN: El ETI formula la recomendación sobre la base de la evidencia de otros resultados distintos a ROP, para el cual no se encontraron beneficios asociados. Dado que la búsqueda y análisis de la evidencia sólo considera RS que incluyeron ROP en sus resultados y ante la posibilidad de un sesgo de selección, el ETI formula la recomendación como **Punto de Buena Práctica**. Hace unos años se consideraba que la luz era un factor de riesgo para ROP y se cubría los ojos de todos los recién nacidos prematuros. La evidencia actual (aunque de baja calidad) demuestra que la reducción de la luz no reduciría la incidencia de ROP, pero podría utilizarse para favorecer el sueño del niño regulando la luz ambiental.

1.7. a.2. Punto de Buena Práctica clínica: reducción de la luz ambiental

PBP

Se sugiere la reducción de la luz ambiental en los momentos de descanso del RN Prematuro si bien esto NO reduciría la incidencia de ROP.

TABLA RESUMEN DE FACTORES DE RIESGO DE ROP SIGNIFICATIVOS

Factores de riesgo	Comentarios
PN y EG	PN < 1500g y/o EG ≤ 32 s EG entre 33-36 s de cualquier PN con factores de riesgo asociados (CI)
Oxigenoterapia	En cualquier circunstancia y por cualquier método
RCIU	Relación PN y EG < p10
RCEU	
Transfusiones	
EPO	Administración temprana (< 8 días)
Sepsis	

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS****

PC 1.1. Prevención de efectos adversos de la prematuridad

Uso de Corticoides

¹Devender R, Dalziel Stuart R. **Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.** Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. C D004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3

²Crowther C A, 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. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D003935. DOI:10.1002/14651858.CD003935.pub3

³Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. **Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub3.

Uso de surfactante

⁴Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. **Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D000510. DOI: 10.1002/14651858.CD000510.pub4

⁵Zhai J, Liu CX, Jiang QH, Tian ZR, Sun YP. **Meta-analysis on the relationship between gene polymorphisms of vascular endothelial growth factor and retinal prognosis risk of prematurity.** *Int. Journal of Ophthalmol.* 2012;5(3):397-400 (ID 146) (EXCLUIDA)

⁶Soll R, Özek E. **Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD001079. DOI: 10.1002/14651858.CD001079.pub2. (ID 206) (EXCLUIDA)

Uso de indometacina/ibuprofeno

⁷Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. **Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003745. DOI: 10.1002/14651858.CD003745 (ID 110) (EXCLUIDA)

⁸Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. **Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. CD000174. DOI: 10.1002/14651858.CD000174.pub3

- ⁹Ohlsson A, Shah SS. **Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.pub2 (ID 103)
- ¹⁰Ohlsson A, Walia R, Shah S S. **Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub2 (ID 105)
- ¹¹Herrera C M, Holberton JR, Davis PG. **Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. C D003480. DOI: 10.1002/14651858.CD003480.pub1 (ID 191)
- ¹²Malviya MN, Ohlsson A, Shah S S. **Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D003951. DOI: 10.1002/14651858.CD003951.pub3 (ID 241)

Uso de Anti-oxidantes

- ¹³Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. **Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D003665. DOI: 10.1002/14651858.CD003665.pub4
- ¹⁴Klinger G; Levy I; Sirota L; Boyko V; Lerner-Geva L; Reichman B and in collaboration with the Israel Neonatal Network. **Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight.** *Pediatrics* 2010;125:e736; originally published online March 15, 2010; DOI: 10.1542/peds.2009-2017.
- ¹⁵Chen M, Çitil A, McCabe F, Leicht KM, Fiascone J, Dammann CEL, Dammann O. **Infection, Oxygen, and Immaturity: Interacting Risk Factors for Retinopathy of Prematurity.** *Neonatology* 2011;99:125-132.
- ¹⁶Mitra S; Aune D; Speer CP; Saugstad O. **Chorioamnionitis as a Risk Factor for Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Neonatology* 2014; 105:189-199.

Sobre la asociación entre intervenciones para reducir infecciones intrahospitalarias y ROP

- ¹⁷Gould DJ, Moralejo D, Drey N, Chudleigh JH. **Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD005186. DOI: 10.1002/14651858.CD005186.pub3.
- ¹⁸Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub3
- ¹⁹Vasudevan C, McGuire W. **Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD008436. DOI: 10.1002/14651858.CD008436.pub2
- ²⁰Pammi M, Abrams SA. **Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. C D007137. DOI: 10.1002/14651858.CD007137.pub5

PC 1.3 Restricción del crecimiento extrauterino y ROP

- ²¹Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J et al. **Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity** [published correction appears in *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):426]. *Arch Ophthalmol* 2006;124(12):1711.
- ²²Hellstrom A y col. **Early Weight Gain Predicts Retinopathy in Preterm Infants: New, Simple, Efficient Approach to Screening.** *Pediatrics* 2009;123:e638-e645

- ²³Nieto RM, Benitez AM, Dinerstein NA et al. **Clinical And Nutritional Conditions As Predictors Of Retinopathy Of Prematurity.** PAS Annual Meeting 2010
- ²⁴Patole SK. **Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis a systematic review and metaanalysis of observational studies.** Arch DIS Child Fetal neonatal ED 2005;90:F147-151.
- ²⁵Morgan J, Bombell S, McGuire W. **Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD000504. DOI: 10.1002/14651858.CD000504.pub4. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/mcguirew_12/mcguirew_12.html
- ²⁶Morgan J, Young L, McGuire W. **Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD001970. DOI: 10.1002/14651858.CD001970.pub4. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/mcguirew_09/mcguirew_09.html
- ²⁷Morgan J, Young L, McGuire W. **Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD001241. DOI: 10.1002/14651858.CD001241.pub4. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/mcguirew_14/mcguirew_14.html
- ²⁸Premji SS, Chessell L. **Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD001819. DOI: 10.1002/14651858.CD001819.pub2. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/premji_01/premji_01.html
- ²⁹Dawson JA, Summan R, Badawi N, Foster JP. **Push versus gravity for intermittent bolus gavage tube feeding of premature and low birth weight infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD005249. DOI: 10.1002/14651858.CD005249.pub2. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/dawsonj_01/dawsonj_01.html
- ³⁰Henderson G, Anthony MY, McGuire W. **Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD002972. DOI: 10.1002/14651858.CD002972.pub2. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/hendersong_01/hendersong_01.html
- ³¹Henderson G, Anthony MY, McGuire W. **Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD002972. DOI: 10.1002/14651858.CD002972.pub2. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/hendersong_01/hendersong_01.html
- ³²Bhutta Z, y col. **Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost?** Lancet 2014. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60792-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60792-3)
- ³³AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. **Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub3. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/alfalehk_01/alfalehk_01.html
- ³⁴Al Faleh K, Anabrees J. **Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants.** Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;4:CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4
- ³⁵Trivedi A, Sinn JKH. **Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD008771. DOI: 10.1002/14651858.CD008771. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/trivedia_01/trivedia_01.html

Alimentación enteral y parenteral

- ³⁶ Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. **First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants.** Pediatrics 2009; 123:1337

- ³⁷Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. **Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants?** *Pediatrics* 2001; 107:270.
- ³⁸Ehrenkranz RA. **Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence?** *Semin Perinatol* 2007; 31:48.
- ³⁹Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. **Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis.** *Am J Clin Nutr* 2013; 97:816
- ⁴⁰Christmann V, Visser R, Engelkes M, et al. **The enigma to achieve normal postnatal growth in preterm infants--using parenteral or enteral nutrition?** *Acta Paediatr* 2013; 102:471.
- ⁴¹Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. **Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77:F4.
- ⁴²Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Pérez GP, Otheguy LE, Languá AM. **Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants.** *J Perinatol*. 2006;26:436-42.
- ⁴³Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabataş EU, Zenciroğlu A, Okumuş N. **The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a randomized controlled trial.** *Early Hum Dev*. 2014 Jan;90(1):27-31. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.11.002. Epub 2013 Dec 4.
- ⁴⁴Can E, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Cömert S, Nuhoglu A. **Early Aggressive Parenteral Nutrition Induced High Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) Levels Can Prevent Risk of Retinopathy of Prematurity.** *Iran J Pediatr*. 2013 Aug; 23(4):403-10.
- ⁴⁵Simmer K, Rao SC. **Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005256. DOI: 10.1002/14651858.CD005256.
- ⁴⁶Soghier LM, Brion LP. **Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. CD004869. DOI: 10.1002/14651858.CD004869.pub4
- ⁴⁷Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. **Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. CD007615. DOI: 10.1002/14651858.CD007615.pub3

PC 1.4. Manejo apropiado de la anemia y ROP.

- ⁴⁸Rabe H, Díaz-Rosselló JL, Duley L, Dowswell T. **Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D003248. DOI: 10.1002/14651858.C D003248.pub4
- ⁴⁹Whyte R, Kirpalani H. **Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D000512. DOI: 10.1002/14651858.C D000512.pub11. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/whyter_01/whyter_01.html
- ⁵⁰Ohlsson A, Aher SM. **Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D004863. DOI: 10.1002/14651858.C D004863.pub3. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/ohlssona_05/ohlssona_05.html
- ⁵¹Aher SM, Ohlsson A. **Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C D004868. DOI: 10.1002/14651858.C D004868.pub3. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/ohlssona_06/ohlssona_06.html

⁸²Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C Do04865. DOI: 10.1002/14651858.C Do04865.pub3.

⁸³Mills RJ, Davies MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD005095. DOI: 10.1002/14651858.CD005095.pub2. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/millsr_01/millsr_01.html

PC 1.5. Manejo de oxígeno e incidencia de ROP

Manejo de oxígeno en la sala de partos

⁸⁴Davis P, Tan A, O'Donnell C, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2004; 364 (9442): 1329 – 1333.

⁸⁵Tan A, Schulze AA, O'Donnell CPF, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002273. DOI: 10.1002/14651858.CD002273.pub3

⁸⁶Rabi Y, Rabi D, Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2007 Mar;72(3):353-63. Epub 2007 Jan 18.

⁸⁷Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2008;94(3):176-82. doi:10.1159/000143397. Epub 2008 Jul 9.

⁸⁸Guay J, Lachapelle J. No evidence for superiority of air or oxygen for neonatal resuscitation: a meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2011 Dec;58(12):1075-82. doi: 10.1007/s12630-011-9589-0. Epub 2011 Oct 5.

⁸⁹Saugstad OD, Vento M, Ramji S, Howard D, Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012;102(2):98-103. doi: 10.1159/000333346. Epub 2012 Jun 5.

⁹⁰Brown JVE, Moe-Byrne T, Harden M, McGuire W (2012) Lower versus Higher Oxygen Concentration for Delivery Room Stabilisation of Preterm Neonates: Systematic Review. *PLoS ONE* 7(12): e52033. doi:10.1371/journal.pone.0052033

⁹¹Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, et al. (2009) Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics* 124: e439-449.

⁹²Lundstrom KE, Pryds O, Greisen G (1995) Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *ArchDisChild Fetal Neonatal Ed* 73: F81-86

⁹³Harling AE, Beresford MW, Vince GS, Bates M, Yoxall CW (2005) Does the use of 50% oxygen at birth in preterm infants reduce lung injury? *ArchDisChild Fetal Neonatal Ed* 90: F401-405.

⁹⁴Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheng PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5980 doi: 10.1136/bmj.f5980 (Published 17 October 2013)

⁹⁵Área de trabajo en Reanimación Neonatal- CEFEN-SAP: *Manual de Reanimación Neonatal*. Buenos Aires, Sociedad Argentina de Pediatría, 2014

⁹⁶AHA/AAP Neonatal Resuscitation Guidelines 2010

Manejo de oxígeno en la UCIN

⁹⁷The STOP-ROP, Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for pre-threshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. 1. Primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295- 310.

- ⁶⁹Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. **Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants.** *N Engl J Med* 2003;349:959-967
- ⁷⁰Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. **Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD001077. DOI: 10.1002/14651858.CD001077.pub2
- ⁷¹Chen ML, y col. **High or Low Oxygen Saturation and Severe Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis.** *Pediatrics* 2010;125:e1483.
- ⁷²Askie LM y col. **NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol.** *MC Pediatrics* 2011, 11:6 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/6>
- ⁷³SUPPORT Study Group of the Eunice KennedyShriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. **Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants.** *N Engl J Med* 2010;362:1959-1969.
- ⁷⁴BOOST II. United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, Simes J, Juszcak E, Askie L, et al. **Oxygen saturation and outcomes in preterm infants.** *N Engl J Med* 2013;368:2094-2104.
- ⁷⁵Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Mod-demann D, Poets C, Rabi Y, Solimano A, Roberts RS, Canadian Oxygen Trial (COT) Group: **Effects of target in higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial.** *JAMA* 2013;309:2111-2120.
- ⁷⁶Comunicación personal Dr. B Darlow.
- ⁷⁷Stenson B, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W (2011) **Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants.** *New Engl J Med* 364: 1680-1682.
- ⁷⁸Saugstad O; Aune D. **Optimal Oxygenation of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen Saturation Target Studies.** *Neonatology* 2014;105:55-63.

PC 1.6. Manejo del dolor y ROP

- ⁷⁹Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. **Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Jan 31;1:CD001069. doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440783>
- ⁸⁰Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. **Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD004950. DOI: 10.1002/14651858.CD004950.pub3. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/shahp_01/shahp_01.html
- ⁸¹Shah PS, Aliwalas L and Shah V. **Breastfeeding or Breastmilk to Alleviate Procedural Pain in Neonates: A Systematic Review.** *Breastfeeding Medicine*. June 2007, 2(2): 74-82. doi:10.1089/bfm.2006.0031.
- ⁸²Warnock FF, Castral TC, Brant R, Sekilian M, Leite AM, Owens Sde L, et al. **Brief report: Maternal kangaroo care for neonatal pain relief: a systematic narrative review.** *Journal of Pediatric Psychology* 2010;35:975-84

PC 1.6. Manejo del stress y ROP

- ⁸³Symington A J, Pinelli J. **Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD001814. DOI: 10.1002/14651858.CD001814.pub4
- ⁸⁴Phelps D, Watts J. **Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD000122. DOI: 10.1002/14651858.CD000122.pub2.

⁸⁴Flenady V, Woodgate PG. **Radiant warmers versus incubators for regulating body temperature in newborn infants.** Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. C D000435. DOI: 10.1002/14651858.CD000435.pub1

Efecto de los programas de cuidado del desarrollo

⁸⁵Westrup B, Kleberg A, Eichwald K, Stjernqvist K, Lagercrantz H. **A randomized controlled trial to evaluate the effects of the newborn individualized developmental care and assessment program in a Swedish setting.** *Pediatrics* 2000;105:66-72.

⁸⁶Als H, Lawhon G, Duffy F, McAnulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG. **Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant: medical and neurofunctional effects.** *JAMA* 1994; 272:853-8.

⁸⁷Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, Warfield SK, Huppi PS, Butler SC, Conneman N, Fischer C, Eichenwald EC. **Early experience alters brain function and structure.** *Pediatrics* 2004; 113:846-57.

RECOMENDACIONES REFERIDAS A LA PESQUISA DE ROP

2. ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la pesquisa de ROP para reducir la severidad de las secuelas y mejorar la calidad de vida?

2.1. ESTRATEGIAS DE SELECCIÓN DE PACIENTES POR PESO, EG Y PATOLOGÍA

2.1.a En RN Prematuros, ¿cuál es el rendimiento de diferentes estrategias selectivas (según su peso, EG y patología) de pesquisa para la detección de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

La guía del Colegio Real del Reino Unido revisa exhaustivamente este tópico para establecer los criterios para identificar qué grupos de RN deben ser sometidos a la pesquisa de rutina en el Reino Unido.

2++ Se identificaron 23 estudios que cumplieron los criterios de inclusión establecidos por el grupo elaborador de la GPC y se extrajeron los datos para su posterior análisis.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23} Los 23 estudios reportaron datos de 10.481 RN sometidos a las pruebas para la detección de ROP, de los cuales 643 (6.1%) desarrollaron ROP grave que requiere tratamiento.

En 630 de estos 643 RN, se contaba con los datos de la edad gestacional: 593 (94.1%) tenían \leq 29 semanas; 29 (4.6%) entre 30 y 31 semanas y solo 8 (1.2%) más de 32 semanas de vida.

En 584 de los 643 RN se contaba con los datos de peso al nacer: 532 (91.0%) tenían un peso $<1251g$; 15 (2.6%) tenían un peso entre 1251 y 1500g y sólo 8 (1.4%) $>1500g$ (rango entre 1520g - 2300g).

En suma, prácticamente todos los RN se encontraron dentro los criterios de pesquisa establecidos en el Reino Unido en el año 1995. Sin embargo, si se hubiera reducido en *una semana* el criterio de pesquisa de edad gestacional o en *250 gramos* el criterio basado en el peso al nacer, se habría perdido de identificar un RN con ROP grave que requería tratamiento. Esta recomendación fue apoyada por la experiencia clínica de los oftalmólogos que participaban en el ETI, que conocían 8 casos de RN identificados a partir del 2000 en distintas regiones del país, que desarrollaron ROP grave que requiere tratamiento, y tenían un peso $>1250g$ y una edad gestacional ≥ 30 semanas.

Sobre la base de esta evidencia, el ETI del Colegio Real recomienda "*realizar pesquisa para detección de ROP en todo recién nacido con una edad gestacional menor a 31 semanas (hasta 30 semanas y 6 días) o con un peso al nacer menor a 1251 gramos. La presencia de al menos un criterio es suficiente para ser incluido en la pesquisa (Recomendación tipo B)*". Sin embargo, el ETI de la guía argentina decidió modificar esta recomendación por considerarla no aplicable al contexto sanitario local.

ACTUALIZACIÓN LA EVIDENCIA REALIZADA POR EL PROGRAMA ROP ARGENTINA

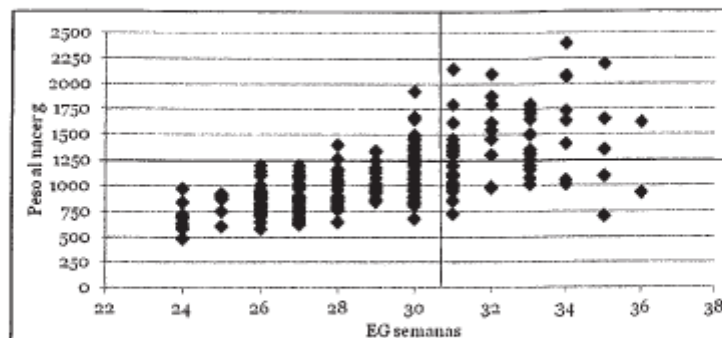
Efecto de la RCIU en la incidencia de ROP

- La Red Neonatal de Australia y Nueva Zelandia reporta que los prematuros con RCIU por debajo del percentilo 3 tienen un riesgo 4 veces mayor de ROP grave que aquellos entre los percentilos 25 y 75.²⁴
- En otro estudio diseñado para evaluar las características de crecimiento perinatales y riesgo asociado de padecer retinopatía grave se reporta que el RCIU con peso < percentil 10 para una determinada EG y el peso < percentil 25 para una determinada EG, son factores de riesgo para la ROP grave (riesgo relativo: 3,7 y 4,5, respectivamente).²⁵
- De acuerdo a la información provista por el Programa Nacional de ROP, a partir de los datos aportados en 2012 por 69 Servicios de Neonatología ubicados en todas las provincias argentinas, se trataron por ROP severa 223 RN Prematuros, de los cuales 46 (21%) presentaron RCIU (relación de PN y EG por debajo del percentilo 10). Este valor duplica lo esperado para ese percentilo de PN para su EG (10%), tomando como base de comparación las tablas del Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP).²⁶ En los RN que desarrollaron ROP grave, el RCIU fue significativamente más frecuente en los prematuros más grandes con PN ≥ 1500 g y/o EG > de 32 s (Casos Inusuales), pues de 39 de estos casos, 18 estaban por debajo del percentilo 10 (46,1%) que en los prematuros más pequeños con PN < a 1500 g y/o \leq a 32 s de EG que fueron en total 184 y 28 (15,2%) tuvieron RCIU.
- En un artículo recientemente publicado, cuyo objetivo fue identificar predictores de la vascularización retiniana anormal en los recién nacidos prematuros moderados o tardíos, la regresión logística mostró que el **peso al nacer fue el predictor más fuerte de la vascularización retiniana anormal** ($p < 0,0001$, OR 0,040, IC 95% 0,007-0,216).²⁷

SINTESIS DE LA EVIDENCIA LOCAL A PARTIR DEL REGISTRO DEL PROGRAMA ROP ARGENTINA

De acuerdo a los resultados de la vigilancia del Programa de Prevención de la ROP del Ministerio de Salud de la Nación de Argentina, la cantidad de niños y niñas que desarrollaron ROP grave y que quedarían excluidos de la pesquisa de aplicarse el criterio empleado en la Guía del Reino Unido **sería cercana al 30%** (Grafico 1), por lo que dichos criterios deben ampliarse en nuestro país a niños y niñas de mayor peso y edad gestacional.

Grafico 1. Número de niños tratados por ROP grave según PN y EG al nacer (223 casos). Argentina 2012*



NOTA: Los datos corresponden a 69 servicios, sumando en total 194.973 nacimientos. En líneas azules límite propuesto por la Guía del Reino Unido (por encima de la línea horizontal y a la derecha de la línea vertical, niños que quedarían excluidos de la pesquisa de aplicarse su recomendación).

Fuente: Programa de Prevención de la ROP del Ministerio de Salud de la Nación de Argentina

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Rendimiento de diferentes estrategias selectivas (según su peso, EG y patología) de pesquisa para la detección de ROP

La GPC del Reino Unido reúne evidencia de moderada calidad en la que muestra que el empleo de criterios de pesquisa de peso (menor a 1251 gramos) y edad gestacional (menor a 31 semanas) permiten identificar prácticamente todos los casos de ROP que se registran en ese país.

Sin embargo, la evidencia aportada por el programa ROP de Argentina muestra que el empleo de estos criterios en el país no permitiría detectar un número muy importante de casos, dada la alta incidencia de casos inusuales. Si se adoptara la recomendación propuesta por el Colegio Real, un 30 % de niños con casos de ROP grave que requieren tratamiento no serían diagnosticados ni tratados porque quedarían por fuera del criterio de pesquisa.

2. Balance de beneficios y riesgos

De acuerdo a la epidemiología de la ROP en la Argentina, el empleo de los criterios propuestos por la Guía del Colegio Real supone un riesgo muy alto por falta de identificación de casos de ROP severa que requieren tratamiento.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los pacientes.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

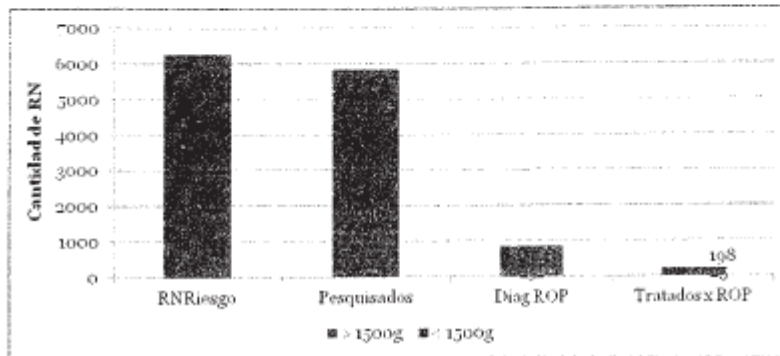
En nuestro sistema de salud no se aplican todas las medidas de prevención de ROP que sí se cumplen en los países de altos ingresos, en especial por deficiencia en la disponibilidad de recurso humano de enfermería.

Esta situación hace que se presenten casos de ROP en niños inusuales, lo que obliga a los oftalmólogos a pesquisar un número importante de niños en riesgo (Gráfico 2).

Es necesario, entonces, que todos los servicios de neonatología de alta complejidad que asisten prematuros cuenten con oftalmólogos propios de la institución que asistan regularmente para realizar la pesquisa adecuada en todo RN con riesgo de desarrollar ROP.

El ETI considera que no hay barreras económicas que afecten la adopción de la recomendación aún cuando se considere el criterio ampliado propuesto.

Gráfico 2. Número de RN de riesgo, pesquisados, diagnosticados y tratados por ROP, según peso al nacer. Argentina 2012*



NOTA: Los datos corresponden a 69 servicios, sumando en total 194.973 nacimientos.

Fuente: Programa de Prevención de la ROP del Ministerio de Salud de la Nación de Argentina

2.1.a.1. Recomendación modificada a partir de la evidencia local

- * Se recomienda realizar pesquisa para detección de ROP en todo recién nacido con peso al nacer de < 1500 g y/o de 32 semanas o menos de EG y todo niño de entre 33 y 36 semanas de EG, con cualquier peso, que presente al menos una de las situaciones identificadas como factores de riesgo de ROP.
- †† Comentario: los factores de riesgo más importantes son oxigenoterapia, retardo de crecimiento intra o extrauterino, transfusiones, sepsis, administración temprana de Eritropoyetina

* Recomendación sustantiva

2.1.a.2. Punto de Buena Práctica clínica

- * PBP Se sugiere extremar las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de ROP en RN Prematuros con RCIU y que nacen con un peso ≥ 1500 g y/o EG > de 32 s.
Comentario: Esto se debe al mayor riesgo que presentan estos niños para dicha patología.

2.2. HORIZONTE TEMPORAL DE LA PESQUISA

- 2.2.a En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es el rendimiento del horizonte temporal predefinido de la pesquisa según EG para lograr detección de ROP?
- 2.2.a.1. En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es el rendimiento del inicio adecuado de la pesquisa según EG para lograr detección de ROP?

SINTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

1+ La GPC del Colegio Real incluyó nueve estudios, de los cuales, en sólo uno, en el que la pesquisa comenzó en la tercera semana post-natal, se reportó la presencia de turbidez del vítreo en 13,8% de los RN tamizados (79/572). Los restantes 8 estudios comenzaron el tamizaje luego de 3 semanas y ninguno reportó turbidez del vítreo, lo que sugiere que, de estar presente, esta desaparecería en la cuarta o quinta semana postnatal. Hace referencia al vítreo inmaduro. Cuatro estudios reportaron el inicio de ROP umbral.^{28,29,30,31} En el estudio ETROP, 5% de los casos desarrollaron ROP umbral antes de las 32,1 semanas de Edad Postmenstrual³⁰ (EPM) o EG corregida y en el estudio CRYO-ROP, 1% de los casos lo hicieron antes de la 30,9 semana.²⁷ Sólo un estudio de recién nacidos con menos de 1000 gramos reportó un comienzo más temprano de la enfermedad umbral, con 3,2% de los RN con desarrollo de enfermedad umbral antes de las 30 semanas de EPM y 11% antes de las 31 semanas de EPM, con el diagnóstico más temprano en la semana 28,9 de EPM.²⁶ Sin embargo, la definición de enfermedad umbral de este estudio fue diferente a la empleada en el estudio ETROP y CRYO-ROP.

En relación a la edad post-natal, el estudio ETROP³⁴ mostró que el 95% de los recién nacidos desarrollaron enfermedad umbral en la 7^{ma} semana post-natal o más; en el estudio CRYO-ROP²⁷, no se detectó enfermedad preumbral (o más severa) en 99% de los ojos antes de la 4,7 semana post-natal.

Los tres estudios reportaron el comienzo de enfermedad umbral^{26,27,32}, y el comienzo más temprano fue reportado entre las semanas 31,0 a 32,6 de EPM y 6,6 a 8 de edad post-natal. Para el estadio 3 de la enfermedad, 6 estudios reportaron un comienzo más temprano entre 30,3 – 35,6 semanas de EPM y 3,8 – 6,7 de edad post-natal.^{24,25,8,9,18,19}

ACTUALIZACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA LOCAL (PROGRAMA PREVENCIÓN DE ROP, ARGENTINA)

En la actualización de la evidencia realizada por el ETI de Argentina no se encontró evidencia de RS que modifiquen las conclusiones realizadas por el grupo inglés.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Rendimiento del horizonte temporal de la pesquisa para la detección de ROP

Según el cuerpo de evidencia presentado por la GPC del Colegio Real, la probabilidad de que la ROP que compromete la visión aparezca antes de las 31 semanas de edad post-menstrual (EPM) o 4 a 5 semanas de edad postnatal es muy baja, lo que determinaría el horizonte temporal para el primer examen de pesquisa.

2. Balance de beneficios y riesgos

*Según la epidemiología de la ROP en nuestro país, el ETI considera que los prematuros de 31 semanas de EG o mayores deben comenzar a pesquisarse **antes** de lo indicado por la Guía inglesa.*

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los padres de los RN; sin embargo, considera fundamental que los padres reciban información detallada del procedimiento de pesquisa, tanto por vía oral como escrita, de manera de aclarar dudas, favorecer la comunicación, y promover su participación activa para garantizar que el RN inicie el control oftalmológico de acuerdo a la frecuencia recomendada.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

Para niños entre 27 y 30 semanas de EG al nacer, el ETI considera que las recomendaciones del Colegio Real son apropiadas y aplicables en el contexto sanitario argentino teniendo en cuenta que la aparición de la ROP es más tardía en este grupo de niños, en relación a su edad postnatal. El ETI consideró necesario especificar con mayor detalle cuándo realizar la pesquisa en este grupo, para favorecer la adopción de la recomendación por parte de los miembros del equipo de salud.

*En contraste, el ETI considera que las recomendaciones de inicio de pesquisa para RN con una edad mayor a las 31 semanas de edad gestacional propuestas en la guía inglesa, no serían aplicables en nuestro país, fundamentalmente por la epidemiología de la ROP, descrita en la sección 2.1.a. Sobre la base de las características especiales de los RN en riesgo de ROP en Argentina y además basados en la experiencia de los oftalmólogos del equipo que muestra que los prematuros más grandes desarrollan ROP más precozmente, el ETI considera que los niños de **31 semanas de EG al nacer**, deben pesquisarse por primera vez a la **3ª semana postnatal** (y no a la 4ta); los de **32 y 33 semanas de EG al nacer a la 2ª semana postnatal y los mayores de 33 semanas de EG al nacer que hayan recibido oxígeno o presenten factores agravantes, deben ser examinados entre la 1ª y 2ª semana post natal** para confirmar si se ha completado la vascularización de la retina. De ser así, no es necesario continuar con los exámenes; en caso contrario, se realizarán a criterio del Oftalmólogo. Si un niño recibe el alta médica antes del momento recomendado para el control oftalmológico, éste debe ser realizado antes del egreso. Estas recomendaciones se apoyan también en las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Oftalmología.²³*

2.2.a.1.1 Recomendación modificada a partir de la evidencia local

Se recomienda que el primer examen para la pesquisa de ROP debe realizarse de acuerdo al siguiente esquema:

*

††

EG al nacer (en semanas)	Inicio de los exámenes oftalmológicos (en semanas post-natales)
22	9 ^a
23	8 ^a
24	7 ^a
25	6 ^a
26	5 ^a
27	4 ^a
28	4 ^a
29	4 ^a
30	4 ^a
31	3 ^a
32	2 ^a
33	2 ^a

2.2.a.1.2 Recomendación modificada a partir de la evidencia local

Se recomienda que los niños mayores de 33 semanas de EG al nacer que hayan recibido oxígeno o presenten factores agravantes, sean examinados entre la 1^a y 2^a semana post natal para confirmar si se ha completado la vascularización de la retina.
Comentario: De ser así, no es necesario continuar con los exámenes; en caso contrario se realizarán a criterio del Oftalmólogo. Si un niño recibe el alta médica antes del momento recomendado para el control oftalmológico, éste debe ser realizado antes del egreso.

Justificación: La evidencia local y otros cuerpos de recomendaciones internacionales

2.2.a.2. En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es la frecuencia de controles subsecuentes de pesquisa según la patología hallada con mayor rendimiento para la detección de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DELA GPC DEL COLEGIO REAL

La GPC del Colegio Real consideró los resultados del ensayo clínico ETROP³⁴ y CRYO-ROP³⁵ para sustentar esta recomendación.

†† De acuerdo a los resultados del ETROP, la retinopatía en Zona I (cualquier estadio

con enfermedad plus, o el estadio 3 con o sin plus), y en Zona II (estadio 2 o 3 con plus), se asocian con progresión y requieren tratamiento. En la historia natural de la cohorte histórica del CRYO-ROP estos mismos factores se asociaron con eventos adversos.

1+

El estudio de CRYO-ROP encontró que la tasa de progresión a ROP (Media \pm DS) fue más rápida en ojos con un resultado desfavorable ($8,2 \pm 1,2$ días entre la primera observación de ROP a umbral) comparado con aquellos que tenían un resultado favorable ($12,3 \pm 1,2$ días), lo que sugiere que en algunas situaciones, una frecuencia de 2 semanas entre control y control no sería suficiente.³⁶

Los miembros del ETI de la guía del Colegio Real, señalaron que, al momento de elaborar la guía, se habían reportaron casos de ROP agresiva que en menos de una semana, progresaron desde el comienzo en zona I y II posterior, a estadio 4.³⁷ Este tipo de progreso rápido a ROP severa, históricamente denominado como enfermedad "rush" fue posteriormente definido por ICROP como ROP agresiva posterior, la que, precisamente, se caracteriza por su rápida progresión a estadio 5 de no mediar ningún tratamiento.

Sobre la base de esta evidencia, el ETI concluyó que, el RN debe ser monitoreado más de cerca y por lo menos, una vez por semana, cuando se observan características de una enfermedad de rápido progreso o cuando se detecta ROP agresiva posterior.

ACTUALIZACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA LOCAL (PROGRAMA ROP ARGENTINA)

En la actualización de la evidencia realizada por el ETI de Argentina no se encontró evidencia de RS que modifiquen las conclusiones realizadas por el grupo inglés.

Sin embargo, el ETI considera que la recomendación de la Guía inglesa no es muy detallada respecto a los tiempos de control subsecuentes por lo que se considera ampliarlas con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y de Oftalmología³⁹ que especifican controles a la 1er semana o antes, a la 1^a/2^{da} semana, a la 2^{da} semana y a la 3^a semana

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Frecuencia temporal de controles subsecuentes de la pesquisa para la detección de ROP

Existe evidencia que muestra que en ciertas situaciones (vasos que terminan en la zona I o la zona II posterior; presencia de enfermedad plus o pre-plus o estadio 3 en cualquier zona de la retina), o ROP agresiva posterior, se hace necesario incrementar la frecuencia de controles (una vez por semana en lugar de una vez cada 2 semanas).

2. Balance de beneficios y riesgos

A pesar del disconfort o dolor que el RN pueda experimentar en el momento del examen de ROP, este debe reiterarse, ajustando la frecuencia del examen al estadio o grado de avance de la enfermedad identificado en el examen inicial. El ETI considera que la falta de realización de los controles o su realización con una frecuencia menor a la recomendada, incrementa el riesgo de progresión de la enfermedad a formas más severas.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los padres

de los RN; sin embargo, considera fundamental que los padres reciban información detallada del procedimiento de pesquisa, tanto por vía oral como escrita, de manera de aclarar dudas, favorecer la comunicación, y promover su participación activa para garantizar que el RN sea examinado de acuerdo a la frecuencia recomendada.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que la recomendación propuesta en la guía inglesa es aplicable al contexto sanitario argentino; sin embargo, para favorecer su adopción decide especificar la frecuencia de los exámenes de acuerdo a las recomendaciones propuestas por la Academia Americana de Pediatría y de Oftalmología.

2.2.a.2.1 Recomendación adoptada de la GPC del Colegio Real

Se recomienda que la pesquisa debe repetirse cada semana o más frecuentemente si hay:

- Estadio 3 de ROP en cualquier zona de la retina
- Cualquier estadio de ROP en Zona I o Zona II posterior
- Presencia de enfermedad plus
- Presencia o sospecha de ROP agresiva posterior
- Vascularización inmadura en Zona I o Zona II posterior

* Cada una a dos semanas:

- Vascularización inmadura en Zona II posterior
- Estadio 2 de ROP en Zona II

†† Inequivoca regresión de ROP en Zona I

Cada dos semanas:

- Estadio 1 de ROP en Zona II
- Vascularización inmadura en Zona II
- Inequivoca regresión de ROP en Zona II

Cada tres semanas

- Estadio 1 o 2 en Zona III
- Regresión de ROP en Zona III

2.2.a.2.2 Punto de Buena Práctica Clínica

Se sugiere registrar adecuadamente los resultados de cada examen oftalmológico, detallando la zona, estadio y extensión en términos de "horas reloj" de cualquier tipo de ROP y la presencia de enfermedad pre-plus o enfermedad plus.

PBP

Comentario: Estas notas deben incluir la recomendación sobre el momento de realización del siguiente examen (en caso de que sea necesario) y deben ser archivadas en la historia clínica del recién nacido.

Antes de realizar el primer examen oftalmológico, además de informar oralmente a los padres sobre el procedimiento de pesquisa, se les debe entregar información escrita aclaratoria.

Nota de aplicabilidad: es obligatorio registrar en la Historia Clínica todos los procedimientos

realizados en el paciente y sus resultados. Los padres tienen derecho a la información.

2.2.a.3. En RN Prematuros seleccionados que NO desarrollaron o resolvieron la ROP, ¿cuáles son los criterios de finalización de la pesquisa más apropiados?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DELA GPC DEL COLEGIO REAL

2++ La GPC del Colegio Real reportó los resultados de un estudio cuyos autores estudiaron la progresión de vascularización a la zona III en recién nacidos SIN ROP y encontraron que solo un 1% de los ojos se vascularizaron en la Zona III antes de la 30,4 semanas de edad post-menstrual o después de las 45,9 semanas de edad post-menstrual. La mediana de tiempo fue 35,6 semanas post-menstrual.²⁷Teniendo en cuenta que es dificultoso identificar la Zona III con precisión, sobre todo para oftalmólogos menos experimentados, es importante conocer que es probable que ocurra la vascularización en esta zona. En el estudio citado por el ETI con anterioridad, este evento sucedía en cerca el 70% de los RN en la semana 37 de edad post-menstrual. Aunque la ROP puede desarrollarse luego de la semana 37 (5% de los RN desarrollan ROP en estadio 1 luego de las 39,1 semanas de edad post-menstrual), es muy poco probable que se desarrolle una enfermedad que requiera tratamiento.

ACTUALIZACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA LOCAL (PROGRAMA ROP ARGENTINA)

En la actualización de la evidencia realizada por el ETI de Argentina no se encontró evidencia de RS que modifiquen las conclusiones realizadas por el grupo inglés.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Evidencia sobre finalización de la pesquisa en niños y niñas que NO desarrollaron ROP

Existe evidencia que muestra que en niños que NO desarrollaron ROP, la progresión de la vascularización a zona III sucede en cerca el 70% de los RN luego de la semana 36 de edad post-menstrual.

2. Balance de beneficios y riesgos

Existe un riesgo, aunque mínimo, de que un RN que no desarrolló ROP hasta la semana 36, lo haga luego. Aunque la ROP puede desarrollarse luego de la semana 37 (5% de los RN desarrollan ROP en estadio 1 luego de las 39,1 semanas de edad post-menstrual), es muy poco probable que se desarrolle una enfermedad que requiera tratamiento.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los padres de los RN.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que la recomendación propuesta en la guía inglesa es aplicable al contexto sanitario argentino.

2.2.a.3 Recomendación adoptada de la GPC del Colegio Real

Se recomienda suspender los exámenes oftalmológicos en recién nacidos SIN ROP cuando la vascularización se ha extendido a la Zona III

††

Comentario: Esto se debe a que en ellos el riesgo de desarrollar ROP que amenace la visión es mínimo en ese momento.

Esta situación usualmente ocurre luego de las 36 semanas completas de edad post-menstrual.

2.2.a.4. En RN Prematuros seleccionados que desarrollaron o resolvieron la ROP, ¿cuáles son los criterios de finalización de la pesquisa más apropiados?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

Cuando un RN tiene ROP que NO progresa y por tanto, no requiere tratamiento, es necesario decidir cuándo pueden suspenderse los exámenes de manera segura, teniendo en cuenta que el riesgo de progresión a ROP que compromete la visión es muy bajo.

El estudio de CRYO-ROP^{27,31} mostró que este riesgo es extremadamente bajo en RN que desarrollan ROP estadio 1 o 2 en zona III. El riesgo es mínimo en RN con ROP moderada, que presentan regresión de su enfermedad y la vascularización de la retina avanza a la zona III. Sin embargo, en un porcentaje muy bajo de RN (3% de los ojos³¹), ninguno de estos signos (regresión y avance de la vascularización a zona III) ocurre hasta los 3 meses post-término. Por esta razón, el ETI de la guía inglesa considera que el criterio oftalmológico para finalizar la pesquisa debe ser la presencia de signos de regresión de la ROP activa, más que los signos de vascularización.

Según ICROP* los signos de regresión son:

- Falta de incremento de la severidad de la enfermedad;
- Resolución completa o parcial;
- Reducción de la enfermedad plus o pre-plus;
- Transgresión de los vasos a través de la línea demarcatoria;
- Comienzo del proceso de reemplazo de las lesiones de ROP activa por parte de tejido cicatrizal;
- Cambio de color del reborde de rosa salmón a blanco.

Estos signos deben ser confirmados al menos en 2 exámenes. El proceso de regresión puede ser diferente entre individuos; los oftalmólogos deben ser cautelosos, y ante la duda, no finalizar los exámenes en caso de considerar que existe todavía una posibilidad de progresión de la ROP. Una vez que el riesgo de progresión de enfermedad activa ha cesado, los oftalmólogos pueden continuar monitoreando los ojos del RN en caso de considerar que las secuelas

*ICROP (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity).
Comité Internacional para la Clasificación de la ROP.

oftalmológicas son pasibles de ser tratadas.

2.2.a.4.1 Punto de buena práctica adoptado de la GPC del Colegio Real

Se sugiere que en presencia de ROP, la pesquisa de enfermedad activa sea discontinuada cuando algunas de las siguientes características esté presente en por lo menos 2 exámenes sucesivos:

PBP

- Falta de incremento de la severidad de la enfermedad;
- Resolución parcial que progresa a completa;
- Cambio de color del reborde de rosa salmón a blanco.
- Transgresión de los vasos a través de la línea demarcatoria;
- Comienzo del proceso de reemplazo de las lesiones de ROP activa por parte de tejido cicatrizal.

Comentario: Una vez finalizada la pesquisa para ROP potencialmente tratable, podrían continuarse los exámenes oftálmicos en caso de que el oftalmólogo considere que existe una probabilidad de identificar secuelas oftálmicas significativas pasibles de ser tratadas.

2.3. Preparación del niño para la pesquisa

2.3.a En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es el rendimiento y seguridad de una preparación adecuada para la pesquisa en la detección de ROP?

2.3.a.1. En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es la técnica de dilatación pupilar con mayor rendimiento y seguridad para preparar los ojos para detección de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del Colegio Real identificó un rango de diferentes combinaciones de regímenes midriáticos reportados en la literatura, muchos de los cuales proveerían una dilatación pupilar adecuada sin efectos adversos significativos.

Evidencia sobre los BENEFICIOS: Un ECA pequeño³⁸(que comparó la fenilefrina 1%/ciclopentolato 0,2% vs. fenilefrina 2,5%/tropicamida 0,5%) y dos estudios de cohortes^{39,40}evaluaron la seguridad y eficacia de estos dos regímenes. Un estudio observacional que empleó tropicamida 2,5%/ fenilefrina 2,5% no reportó efecto adverso sistémico. El ECA y otro estudio observacional concluyeron que la combinación de fenilefrina 1%/ciclopentolato 0,2% administrada en dosis⁴⁰

tres³³ ocasiones con intervalos de 5 minutos, 60 minutos antes del examen provee el mejor balance de eficacia y seguridad, aunque el ECA sólo incluyó RN con iris oscuros. Esta combinación fue también utilizada en otros estudios, sin que se registraran eventos adversos significativos.^{18,42,43} El otro estudio de cohortes que comparó regímenes midriáticos sólo testeó dos diferentes concentraciones de ciclopentolato (0,25% y 0,5%).

Evidencia sobre los RIESGOS: En los estudios mencionados, no se reportaron eventos adversos mayores de la combinación fenilefrina 1%/ciclopentolato 0,2% recomendada, salvo en un estudio, que reportó un caso de íleo paralítico transitorio.⁴⁴ Se reportaron algunos reportes de caso de: falla renal con tropicamida 0,5%/ fenilefrina 0,5%⁴⁵; bradicardia con tropicamida 1%⁴⁶ e insuficiencia cardíaca con fenilefrina 10%/ciclopentolato 1%.⁴⁷

Las gotas midriáticas pueden ser absorbidas en otras partes del cuerpo a través del contacto con la piel alrededor del ojo, la córnea, la conjuntiva, la mucosa nasal y el canal naso-lacrimal. La reducción de esta absorción, mediante el uso de gotas más pequeñas⁴⁸, limpieza de cualquier exceso o el cierre del párpado luego de la instilación⁴⁹ pueden reducir el riesgo de otros eventos adversos, aunque no existe evidencia de alta calidad sobre la efectividad de estas maniobras.

El enlentecimiento del vaciado gástrico, la emesis, la distensión abdominal y la bradicardia relacionada a la alimentación fueron significativamente mayores después de 24 horas posteriores a la pesquisa; por otra parte, se demostraron los efectos en la actividad motora duodenal y el vaciado gástrico hasta 3 horas después de la aplicación de la combinación de fenilefrina 1%/ciclopentolato 0,2%.²⁰ Otro estudio concluyó que las gotas con placebo y ciclopentolato 0,25% no tuvieron efecto en la función gástrica.

Sin embargo, las gotas al 0,5% redujeron significativamente la secreción y volumen de ácido gástrico.

ACTUALIZACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA LOCAL (PROGRAMA ROP ARGENTINA)

En la actualización de la evidencia realizada por el ETI de Argentina no se encontró evidencia de RS que modifiquen las conclusiones realizadas por el grupo inglés.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto del régimen midriático para preparar al RN para la pesquisa de ROP

Se evaluó la eficacia y seguridad de distintos regímenes midriáticos. Uno sobre los que se posee mayor evidencia de su eficacia es la combinación de fenilefrina 1%/ciclopentolato 0,2%. Entre los efectos adversos asociados al uso de esta combinación se reporta la afectación de la función motora del duodeno y enlentecimiento del vaciado gástrico. Se reportó un caso de íleo paralítico transitorio.

2. Balance de beneficios y riesgos

La combinación de fenilefrina 1%/ciclopentolato 0,2% administrada en dos⁶⁰ o tres⁶⁴ ocasiones con intervalos de 5 minutos, 60 minutos antes del examen provee el mejor balance de eficacia y seguridad. Mayores dosis o la falta de cuidado para evitar absorción de las gotas por otras áreas cercanas al ojo, pueden producir efectos adversos.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los padres de los

RN.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

En la Argentina, no hay disponibilidad de la combinación de fenilefrina 1%/ciclopentolato 0,2%, por lo que la combinación midriática empleada en RN prematuros es la de fenilefrina al 5% con tropicamida al 0,5%. Según un estudio de cohorte en 24 recién nacidos prematuros con peso menor de 1500 gramos y menos de 34 semanas de gestación, esta combinación lograría una midriasis satisfactoria y sería segura (no se presentaron cambios significativos de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca ni de la saturación de oxígeno, aunque se observaron desaceleraciones de la FC en casos aislados hasta de -8 pulsaciones por minuto sin ser estadísticamente significativas), por lo que se considera necesario monitorear al RN durante la dilatación y la exploración.⁴⁹

2.3.a.1.1 Punto de Buena Práctica Clínica

BBP

Para dilatar la pupila del RN para la pesquisa para ROP, se sugiere instilar una gota de una solución combinada de fenilefrina al 5% con tropicamida al 0,5% en cada ojo, en 2 o 3 dosis, con 15 minutos de diferencia entre una aplicación y otra.

Nota de aplicabilidad: con esta recomendación se logra una buena dilatación disminuyendo una exposición excesiva a fármacos.

2.3.a.1.2 Punto de Buena Práctica Clínica

BBP

Se sugiere utilizar la menor cantidad posible de gotas midriáticas para dilatar las pupilas, monitorizando durante el proceso la frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial del RN.

Comentario: Esto se realiza para minimizar la posibilidad de absorción en otras áreas cercanas al ojo.

Nota de aplicabilidad: con esta recomendación se minimizan los efectos colaterales indeseables y se controla su aparición.

2.3.a.2. En RN Prematuros, ¿cuál es la efectividad de los cuidados adecuados (control del dolor, confort) para reducir el disconfort asociado a la pesquisa para detección de ROP ?

SINTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

La Guía del Colegio Real sintetiza la evidencia disponible sobre la efectividad de métodos de analgesia durante los procedimientos oftalmológicos, los cuales son dolorosos, particularmente con el uso del separador de párpados (blefarostato).^{38,50,51,52} Se describe la evidencia sobre métodos analgésicos farmacológicos y no farmacológicos.

Efecto de gotas anestésicas para reducción del dolor y disconfort del RN durante la pesquisa

1+

- La GPC del Colegio Real identifica dos ECAs de tamaño muestral pequeño que investigaron el efecto de la anestesia tópica con hidrocortolato de proparacaína 0,5% (1 o 2 gotas, 30-60 segundos antes del examen). Uno concluyó que el uso de anestesia tópica reduce el dolor, determinado por el Perfil de Dolor del Infante Prematuro (PIPP)⁵⁷, mientras que en el segundo no se observaron diferencias en medidas subjetivas de dolor tomadas antes

y después del examen.⁵³ Ninguno de los dos estudios sugiere que la anestesia tópica causa daño o interfiere con el examen en algún sentido.

Efecto de otros métodos no farmacológicos para reducción del dolor y discomfort del RN durante la pesquisa

Otras técnicas analgésicas incluyen el uso de chupete, sucrosa, anidamiento del recién nacido (colocarlo en una superficie acolchada con bordes sobresalidos) o envolverlo con la sábana.

- 1+ • La GPC del Colegio Real identifica 5 ECAs que evaluaron el uso de sucrosa.^{54,55,56,57,58} Dos no encontraron diferencias significativas en las puntuaciones del PIPP cuando se comparó el uso de sucrosa vs. agua esterilizada, aunque no queda claro si se usaron o no gotas anestésicas.^{77,80} Los otros dos estudios^{48,54} que emplearon anestesia tópica, mostraron que la sucrosa 24% administrada en la lengua o en un chupete durante la pesquisa, redujo significativamente las puntuaciones del PIPP cuando se compara con la administración de agua esterilizada. Otros estudios reportaron que el uso del chupete (ECA)⁵² y el anidamiento⁵⁹ (estudio de cohorte)⁵⁹ serían eficaces para reducir el dolor y el stress durante la pesquisa; sin embargo, el tamaño muestral de ambos estudios fue reducido. En ninguno de estos estudios se reportaron efectos adversos.

ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA – ETI GPC ARGENTINA

En la actualización de la evidencia, se identificaron cuatro RS que evaluaron el uso de métodos analgésicos durante procedimientos oftalmológicos^{60,61,62,63}; una de las RS no se incluyó dado que no cumplió los criterios de calidad establecidos.⁵⁹ Las RS seleccionadas, incluyen algunos de los estudios identificados previamente por la GPC del Colegio Real.

- 1+ • Sun X. y col. revisaron la efectividad de distintos métodos farmacológicos y no farmacológicos para la reducción del dolor en procedimientos oftalmológicos en RN prematuros.⁵⁴ Se identificaron 8 estudios que evaluaron la eficacia del uso de sucrosa oral (4 estudios); de proparacaína tópica (2 estudios) y de métodos no farmacológicos (2 estudios). Los autores concluyeron que el uso de sucrosa oral reduce el dolor durante el examen oftalmológico, mientras que el efecto de la proparacaína no fue consistente entre los estudios incluidos. Sin embargo, las puntuaciones del PIPP, aun cuando menores luego del uso de sucrosa, se mantienen relativamente altas, por lo que se requieren más investigaciones para identificar métodos más efectivos para la reducción del dolor.
- 1++ • Dempsey E y col. evaluaron específicamente la efectividad del uso de gotas anestésicas para reducir el dolor durante el examen oftalmológico del neonato.⁶³ La administración de proparacaína tópica 30 segundos antes del examen reduce las puntuaciones de dolor, sobre todo al momento de insertar el separador palpebral. Sin embargo, a pesar del tratamiento, el examen continúa siendo un tratamiento doloroso, por lo que, de manera similar a lo que concluyen Sun X. y col., se recomiendan nuevas investigaciones que permitan identificar métodos más efectivos para la reducción del dolor durante estos procedimientos.

- En 2011, *Kandasamy y col.* realizaron una RS sobre el alivio del dolor de RN prematuros durante la evaluación oftalmológica. La mayoría de los estudios identificados por estos autores apoyan el uso de proparacaina tópica, la que reduce marginalmente el dolor, sin presentar efectos adversos. La sucrosa oral no redujo significativamente el dolor durante los exámenes, y la suspensión de la alimentación antes del examen tampoco mostró ser beneficiosa. Los RN a quienes se les suministraron chupetes presentaron puntuaciones de dolor más bajas que aquellos que no los usaron; aquellos que fueron anidados experimentaron menos stress durante y luego del procedimiento. Existen resultados conflictivos sobre los beneficios de las distintas técnicas de examen, pero la inserción del separador palpebral es el procedimiento que impresiona ser más doloroso durante la pesquisa.⁵⁷

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Métodos farmacológicos y no farmacológicos para reducción del dolor y disconfort durante la pesquisa

Métodos farmacológicos: Si bien una de las RS no encontró diferencias con el uso de las gotas anestésicas, la última RS Cochrane que sólo evaluó este método analgésico mostró que el uso de gotas anestésicas (proparacaina tópica) es eficaz para reducir el dolor y la sensación de disconfort en RN durante procedimientos oftalmológicos. Sin embargo, a pesar del tratamiento, el procedimiento continúa siendo doloroso, por lo que se requieren otros métodos analgésicos complementarios, especialmente en el momento de insertar el separador palpebral, que impresiona ser la técnica más dolorosa.

Métodos no farmacológicos:

1. *El uso de sucrosa:* la evidencia sobre su eficacia para reducción del dolor durante los procedimientos oftalmológicos es inconsistente. Una de las RS muestra reducción de las puntuaciones del PIPP, las que sin embargo, permanecieron altas; la otra RS no mostró efectos significativos del uso de sucrosa. Estos resultados son consistentes con los reportados en la RS de Stevens (Ver PC 1.5), en la que se evaluó el uso de sucrosa como método analgésico durante procedimientos en RN. En el análisis por subgrupo de estudios que evaluaron su eficacia durante procedimientos oftalmológicos, no se observaron diferencias significativas entre los grupos que usaron sucrosa vs. aquellos que no lo hicieron.
2. *Uso del chupete:* según una de las RS, impresiona ser eficaz para reducir el dolor.
3. *Anidamiento:* según una de las RS, reduciría la sensación de stress.
4. *La suspensión de la alimentación antes del examen no mostró ser beneficiosa.*

Considerar otros métodos no farmacológicos evaluados para procedimientos en general descritos en la sección 1.5:

1. *La lactancia materna y artificial^{64,65} y el método canguro⁶⁶ mostraron ser eficaces para aliviar el dolor durante procedimientos de rutina en RN, como por ejemplo la punción del talón para la pesquisa de distintas enfermedades en el RN.*

2. Balance de beneficios y riesgos

No se reportaron eventos adversos asociados a ninguno de los métodos anteriormente descritos.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los padres de los

RN.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que la recomendación propuesta en la guía inglesa es aplicable al contexto sanitario argentino.

2.3.a.2.1 Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

↑↑ Se recomienda utilizar gotas anestésicas previo al examen oftalmológico (hidroclorato de proparacaina 0,5% 1 a 2 gotas 30 a 60 segundos antes), especialmente si se utilizará separador (espécule) palpebral.

2.3.a.2.2. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

↑↑ Se recomienda emplear otras técnicas para mejorar el confort durante el examen oftalmológico del recién nacido para la pesquisa de ROP, tales como: administración de una solución de sucrosa, acunarlo, envolverlo con la sábana y/o el uso de un chupete.
Nota del ETI: Ver uso de métodos no farmacológicos para prevención del dolor durante procedimientos (PC 1.5). **Justificación:** se favorece el bienestar del paciente

2.3.a.2.3. Punto de Buena Práctica Clínica

Se sugiere que el examen oftalmológico para la pesquisa de ROP sea lo más corto posible, y se tomen las precauciones necesarias para resolver con prontitud y eficiencia cualquier situación de riesgo que se pudiera presentar como efectos en la TA, la FC y la función respiratoria del RN

PBP

Nota de aplicabilidad: con esta recomendación se minimizan los efectos colaterales indeseables y se controla su aparición.

2.4. PESQUISA CON OBI Y RETCAM

2.4.a En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es el rendimiento del uso de OBI o RetCam para la Detección de ROP?

SINTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

La GPC del Colegio Real señala que el cuerpo de evidencia disponible al momento de elaborar la GPC no permitía afirmar que la efectividad de las imágenes digitales para detectar ROP es igualmente efectiva al uso de la OBI. Sostienen que quienes promueven el uso de las imágenes digitales señalan que es una técnica más simple que el OBI, y que provee imágenes permanentes, que pueden ser evaluadas por distintos oftalmólogos en distintos momentos. Agregan que la limitación de su uso está dado más por los costos de la práctica, que por su rendimiento diagnóstico.

BENEFICIOS: En la GPC, se describen los resultados de 5 estudios que compararon los resultados de exámenes independientes por medio de OBI y RetCam, realizados de manera concurrente, en muestras consecutivas de RN. La sensibilidad y especificidad de la RetCam fue de 82,4% y 93,8% en uno de los

2++

estudios⁶⁷, pero de 46% y 100% en el que los ojos de los RN fueron revisados entre las semanas post-menstruales 32 y 34. Un examen posterior, en las semanas 38 a 40, mostró que la sensibilidad de la RetCam se incrementaba a 76% y 100%.⁶⁸ Otro estudio que evaluó el rendimiento diagnóstico de la RetCam cuando las imágenes eran evaluadas en un lugar remoto al que fueron tomadas, mostró que la sensibilidad y especificidad del método era 100% y 96%, respectivamente.⁶⁹ Por último, citan los resultados de un estudio cuyo propósito fue identificar ROP que requería tratamiento, que mostró que, si bien la sensibilidad y la especificidad de las imágenes evaluadas remotamente fueron altas, 100% y 97,5% respectivamente, el 21% de las imágenes no pudieron ser evaluadas porque eran de pobre calidad.⁶⁹ Distintos estudios reportaron que la confiabilidad intra e inter-observador de la lectura de las imágenes obtenidas por la RetCam eran altas, lo que incrementa su uso potencial en telemedicina.^{70,71}

RIESGOS: La GPC identifica un estudio de cohorte que compara los efectos sistémicos de la RetCam y del OBI.⁷² Un total de 52 neonatos en quienes la pesquisa se realizó con RetCam fueron seguidos y comparados con 34 neonatos pesquisados con OBI en otro sitio. Los dos grupos presentaron un incremento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, pero el incremento fue mayor en el grupo pesquisado con OBI. No se observaron diferencias en los niveles de tensión arterial o la saturación de O₂. La duración del procedimiento con RetCam fue mayor que con OBI (7,8 minutos vs. 3,9 minutos). La GPC reporta casos de hemorragia retinal luego de la pesquisa con RetCam.^{73,74}

ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA – ETI GPC ARGENTINA

Se identificó una revisión sistemática, realizada en el año 2008, por Kemper y col, de baja a moderada calidad.⁷⁵

1+

- Kemper y col. Realizaron una RS con el objetivo de describir la precisión de las imágenes digitales para la detección de ROP. Identificaron 6 estudios, todos los cuales emplearon un aparato de imágenes de la retina (RetCam). Si bien hubo un rango muy amplio en los valores de la sensibilidad de la RetCam para diagnosticar ROP en los diferentes estudios, en general, la especificidad fue elevada. Los estudios presentaron distintas limitaciones metodológicas (como la consideración del ojo como unidad de análisis y no al individuo) y definiciones operativas diferentes para identificar los verdaderos-positivos y verdaderos-negativos, lo que limita su comparabilidad. El riesgo de hemorragia asociado al uso de imágenes de la retina es bajo, y los efectos sistémicos, como bradicardia, hipertensión o reducción de la saturación de O₂, son leves.

1+

- Se identificaron dos ECAs posteriores a esta RS. Uno de ellos publicado recientemente (2013) comparó el rendimiento diagnóstico del uso de imágenes digitales de campo amplio vs. OBI para diagnóstico de ROP de cualquier estadio, ROP que requiere tratamiento y ROP Plus. La sensibilidad fue de 58,6%, 100% y 100%, respectivamente. El grado de acuerdo entre las imágenes digitales y OBI fue 0,90 para la detección de cualquier estadio de ROP, 1,0 para ROP que requiere tratamiento y 1,0 para enfermedad plus. Los autores concluyen que las imágenes digitales tienen un rendimiento excelente y comparable al OBI para detección de ROP severa, que requiere tratamiento. Para ROP leve, de localización periférica, el rendimiento de la OBI fue

1+

mayor.⁷⁶El otro ECA comparó el nivel de dolor experimentado por neonatos cuando eran examinados con OBI y con imágenes digitales. Los autores concluyeron que el nivel de dolor es similar con los dos procedimientos, y en el caso del OBI, la inserción del espéculo palpebral sería el momento en el que se registraría el mayor dolor.⁷⁷

- Un reciente estudio descriptivo pareciera abrir una nueva posibilidad para obtener imágenes de alta calidad del fondo de ojo usando un programa especial para ser utilizado en teléfonos celulares.(Smartphone) que sería simple, portátil, casi sin costo y con la posibilidad de archivar o transferir las imágenes para telemedicina.⁷⁸

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Rendimiento comparativo de OBI y RetCam para detección de ROP

El uso de imágenes digitales tiene un rendimiento comparable al del OBI, aunque este varía según el momento del examen (menor entre las 32 y 34 semanas) y tipo de ROP (la efectividad de ambos procedimientos sería similar para ROP severa, que requiere tratamiento y menor para la ROP leve, sobre todo, aquella localizada en la parte periférica de la retina.

El rendimiento de las imágenes digitales se reduce cuando estas son de pobre calidad.

2. Balance de beneficios y riesgos.

El uso de RetCam tendría beneficios sobre el OBI cuando no se cuenta con oftalmólogos entrenados en el diagnóstico de esta patología ya que permitiría transferir las imágenes a centros de diagnóstico alejados que cuenten con especialistas entrenados.

También puede ser útil para documentar objetivamente los hallazgos en el fondo de ojo y como método de docencia e investigación. La limitación de su uso está dado más por los costos de la práctica, que por su rendimiento diagnóstico.

Ambos procedimientos generarían un nivel comparable de dolor, incremento de la frecuencia cardíaca y respiratoria.

Se reportaron algunos casos de hemorragia retinal ocurridos luego de la pesquisa con RetCam. En el caso del OBI, el momento de mayor dolor se registra con la inserción del espéculo palpebral.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los padres de los RN. Se debe informar a los padres de los RN los beneficios y riesgos asociadas a cada tipo de técnica.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

En nuestro país, los equipos para obtener imágenes digitales de la retina son de alto costo y por lo tanto muy poco disponibles.

2.4.a.1 Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

Se recomienda emplear OBI para realizar la pesquisa de ROP.

- * *Comentario: Alternativamente podrían utilizarse sistemas de obtención de imágenes digitales cuando no se cuenta con oftalmólogos entrenados en el diagnóstico de esta patología ya que permitiría transferir las imágenes a centros de diagnóstico alejados.*

11 *que cuenten con especialistas entrenados. También puede ser útil para documentar objetivamente los hallazgos en el fondo de ojo y como método de docencia e investigación*

Aspectos a ser investigados

El ETI considera necesario promover la investigación acerca de los beneficios y riesgos asociados a los nuevos métodos de captura de imágenes digitales de la retina, como los utilizados a través de teléfonos celulares.

2.4.b. En RN Prematuros seleccionados, ¿cuál es la eficacia y seguridad del uso de espéculo palpebral e identador escleral para la detección de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

La GPC del Colegio Real revisó evidencia que responde esta pregunta clínica.

2+ **BENEFICIOS:** El uso de un separador palpebral y de un identador escleral en los exámenes de la pesquisa mejora la visualización de la retina periférica y fue la practica estándar en los estudios ETROP y CRYO-ROP. Un estudio comparó la Oftalmoscopia Binocular Indirecta (OBI) con y sin el uso de separador palpebral y de un identador escleral y concluyó que la visualización de la retina, particularmente en las regiones periféricas, fue más completa cuando se usaron el separador y el identador (por ej. fue posible determinar la presencia o no de vascularización en la Zona II o Zona III).

RIESGOS: Las observaciones de los recién nacidos cuando son pesquisados sugieren que el procedimiento genera disconfort y stress, especialmente cuando se emplean el separador palpebral y el identador escleral.²⁹Se reportaron efectos adversos asociados.

Dolor y disconfort del RN: Un ECR comparó recién nacidos examinados en el marco de un Programa Individualizado de Evaluación y Cuidado del Recién Nacido vs. aquellos que recibían el cuidado habitual, sin encontrar diferencias significativas en las respuestas al dolor; sin embargo, el primer grupo presentó una recuperación más rápida medida a través de los niveles de cortisol en saliva. *Los RN evaluados por RetCam presentaron menos dolor que aquellos evaluados con OBI.*³⁰Ver PC 2.3.a.2.

Efecto en la TA: tres estudios de cohorte investigaron las respuestas de los recién nacidos que eran evaluados con OBI, anestesia tópica y el uso de un identador escleral. Dos^{38,49b} estos estudios no reportaron diferencias significativas en los niveles de TA durante el procedimiento comparados con los niveles basales, previos al examen, mientras que el tercero⁴⁴ encontró un incremento significativo de la presión diastólica 15 minutos después de la instilación de las gotas oculares y durante el examen, que volvieron a los niveles basales 10 minutos después de la finalización del examen.

Efecto en la frecuencia cardíaca: cuatro estudios investigaron el efecto de la pesquisa en la frecuencia cardíaca. Dos de ellos^{44,45} reportaron un incremento significativo del pulso que retornó rápidamente a un nivel levemente menor al basal al finalizar el examen. El tercer estudio³⁸ no reportó diferencias significativas con la línea basal a los 30 minutos o a las 24 horas después del

examen. Un estudio⁶¹ mostroó que el 31% de los RN presentaron una bradicardia significativa en algún momento durante el examen, con la instilación de gotas oculares, siendo la inserción del espéculo palpebral el factor causante. Sin embargo, ninguno de estos eventos puso en riesgo la vida del RN.

Efecto en la saturación de oxígeno: Los niveles de saturación de O₂ durante el examen fueron registrados en dos estudios.^{64,65} Ambos encontraron que los niveles caen durante la inserción del espéculo palpebral y durante la manipulación física del ojo, y retornaba a los niveles basales 5-10 minutos después del examen. La saturación de O₂ reducida y la cianosis hicieron que se suspenda el examen en 2/57 infantes.⁶²

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. *Uso de espéculo palpebral e identador escleral para la detección de ROP.*

El uso del espéculo palpebral y el identador escleral mejorarían la visualización de la retina durante la pesquisa de ROP, particularmente en las regiones más periféricas. Su uso favorecería la identificación de vascularización de las Zonas II y III, hallazgo que es clave en el diagnóstico del estadio y pronóstico de la ROP.

2. *Balance de beneficios y riesgos*

El uso del espéculo y del identador favorecen un examen más minucioso, sobre todo de las regiones periféricas, pero causan dolor y stress al RN, particularmente al momento de la inserción del espéculo palpebral, que impresiona ser el procedimiento más doloroso durante el examen. También podrían ocasionar incrementos transitorios de la TA y la frecuencia cardíaca, aunque en algún caso se reportó bradicardia al momento de la inserción del espéculo y reducción de los niveles de saturación de O₂ durante el examen.

3. *Valores y preferencias de los pacientes*

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los padres de los RN.

4. *Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud*

El ETI considera que la recomendación propuesta en la guía inglesa es aplicable al contexto sanitario argentino.

2.4.b.1 Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

Se recomienda emplear el espéculo palpebral y el identador escleral para visualizar las regiones periféricas de la retina.

11

Comentario: Durante el procedimiento, monitorear los niveles de tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de O₂, ya que pueden descender durante su realización.

2.4.b.2. En RN Prematuros seleccionados, en los que se utilizaron espéculo palpebral e identador escleral, ¿cuál es la seguridad de la esterilización adecuada en las maniobras de pesquisa para la

detección de ROP?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GUIA DEL COLEGIO REAL

La GPC del Colegio Real reporta los resultados de dos ECR que comparan la efectividad del uso de alcohol isopropílico⁸¹ y gluconato de clorhexidina⁸² para desinfectar el espéculo palpebral empleado en la pesquisa de ROP por medio del cultivo en laboratorio para adenovirus y el virus de herpes simplex-2 (HSV). Los resultados muestran que el alcohol sería efectivo para el HSV, pero es inefectivo para bacterias y el adenovirus serotipo 5, el que puede causar infecciones fatales en los recién nacidos. La clorhexidina tiene un espectro de actividad más amplio contra las bacterias y fue efectiva para el HSV-2, pero también fue inefectiva para el adenovirus.

ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA ETI-GPC ARGENTINA

Teniendo en cuenta que la GPC del Colegio Real no enuncia qué elementos sí se pueden utilizar para la desinfección de instrumental que sean efectivos para eliminar adenovirus se buscó nueva evidencia sobre este tópico. El ETI considera que las medidas preventivas y de control de adenovirus formuladas por el Plan de Vigilancia y Control de Infección Nosocomial formuladas por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública de España eran apropiadas y aplicables al contexto sanitario argentino. Este organismo señala que lavar con agua y detergente, y desinfectar durante 5-10 minutos con alcohol etílico al 70% es una práctica apropiada para la desinfección por este microorganismo. Después de la desinfección se enjuaga con agua y se seca con una gasa limpia antes de emplearlo de nuevo.⁸³

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Desinfección del espéculo palpebral e identador escleral

El uso de alcohol isopropílico sería menos efectivo que la clorhexidina, ya que posee un espectro menor: el primero sólo es efectivo para el HSV, mientras que la clorhexidina es efectiva para este mismo virus y un espectro amplio de bacterias.

El lavado con agua y detergente y desinfección con alcohol etílico al 70% sería efectivo para la desinfección para adenovirus.

2. Balance de beneficios y riesgos

El uso de métodos de desinfección inapropiados expone a los RN a contraer infecciones intrahospitalarias de origen oftálmico.

3. Valores y preferencias de los pacientes

El ETI considera que esta recomendación es acorde a los valores y preferencias de los padres de los RN.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que la recomendación propuesta en la guía inglesa es aplicable al contexto sanitario argentino

2.4.b.2.1. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

- 11 *No se recomienda usar alcohol isopropílico (70%) y gluconato de clorhexidina (4%) como desinfectantes del espéculo palpebral y el identador escleral.*
Comentario: Esto se debe a que los mismos no serían efectivos contra el adenovirus, el cual puede ocasionar una infección mortal en neonatos.

2.4.b.2.2. Punto de Buena Práctica

- PBP *Se sugiere desinfectar el espéculo palpebral e identador escleral, lavándolo con agua y detergente, y desinfectándolo durante 5-10 minutos con alcohol etílico al 70%.*

Comentario: Después de la desinfección es conveniente enjuagar con agua y secar con una gasa limpia antes de emplearlo de nuevo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Citas identificadas en la GPC del Colegio Real del Reino Unido

- ¹Goble RR, Jones HS, Fielder AR. Are we screening too many babies for retinopathy of prematurity? *Eye* 1997; 11(Pt 4): 509-514.
- ² Mathew MR, Fern AI, Hill R. Retinopathy of prematurity: are we screening too many babies? *Eye* 2002; 16(5):538-542.
- ³Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics* 1999; 104(3):e26.
- ⁴Allegaert K, Verdonck N, Vanhole C, de H, V, Naulaers G, Cossey V et al. Incidence, perinatal risk factors, visual outcome and management of threshold retinopathy. *Bull SocBelgeOphthalmol* 2003;(287):37-42.
- ⁵Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye* 2003; 17(2):183-188.
- ⁶Conrath JG, Hadjadj EJ, Forzano O, Denis D, Millet V, Lacroze V et al. Screening for retinopathy of prematurity: results of a retrospective 3-year study of 502 infants. *J PediatrOphthalmolStrabismus* 2004; 41(1):31-34.
- ⁷Darlow BA. Incidence of retinopathy of prematurity in New Zealand. *ArchDisChild* 1988; 63(9):1083-1086.
- ⁸Ells A, Hicks M, Fielden M, Ingram A. Severe retinopathy of prematurity: longitudinal observation of disease and screening implications. *Eye* 2005; 19(2):138-144.
- ⁹Fielder AR, Shaw DE, Robinson J, Ng YK. Natural history of retinopathy of prematurity: a prospective study. *Eye* 1992; 6(Pt 3):233-242.
- ¹⁰Fleck BW, Wright E, Dhillon B, Millar GT, Laing IA. An audit of the 1995 Royal College of Ophthalmologists guidelines for screening for retinopathy of prematurity applied retrospectively in one regional neonatal intensive care unit. *Eye* 1995; 9(Pt 6 Suppl):31-35.
- ¹¹Fledelius HC. Retinopathy of prematurity. Clinical findings in a Danish county 1982-87. *ActaOphthalmol (Copenh)* 1990; 68(2):209-213.
- ¹²Fledelius HC. Retinopathy of prematurity in Frederiksborg County 1988-1990. A prospective investigation, an update. *ActaOphthalmolSuppl* 1993;(210):59-62.
- ¹³Fledelius HC. Retinopathy of prematurity in a Danish county. Trends over the 12-year period 1982-93. *ActaOphthalmolScand* 1996; 74(3):285-287.
- ¹⁴Fledelius HC, Dahl H. Retinopathy of prematurity, a decrease in frequency and severity. Trends over 16 years in a Danish county. *ActaOphthalmolScand* 2000; 78(3):359-361.
- ¹⁵Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish county.

- Epidemiological experience over 20 years.** *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(1):38-41.
- ²⁴Grunauer N, Iriondo SM, Serra CA, Krauel VJ, Jimenez GR. **Retinopathy of prematurity: casuistics between 1996 and 2001.** *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(5):471-477.
- ²⁵Haugen OH, Markestad T. **Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) in the western part of Norway. A population-based retrospective study.** *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75(3):305-307.
- ²⁶Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L, Lennerstrand G. **A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden.** *Br J Ophthalmol* 1993; 77(7):417-423.
- ²⁷Jandek C, Kellner U, Heimann H, Foerster MH. **Screening for retinopathy of prematurity: results of one centre between 1991 and 2002.** *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005; 222(7):577-585.
- ²⁸Larsson E, Holmstrom G. **Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines.** *Br J Ophthalmol* 2002; 86(12):1399-1402.
- ²⁹Martin Begue N, Perapoch Lopez J. **Retinopathy of prematurity: incidence, severity and outcome.** *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(2):156-161.
- ³⁰Termote, Donders AR, Schalij-Delfos NE, Lenselink CH, Derkzen van Angeren CS, Lissone SC et al. **Can screening for retinopathy of prematurity be reduced?** *Biol Neonate* 2005; 88(2):92-97.
- ³¹Wright K, Anderson ME, Walker E, Lorch V. **Should fewer premature infants be screened for retinopathy of prematurity in the managed care era?** *Pediatrics* 1998; 102(1 Pt 1):31-34.
- ³²Darlow B, Hutchinson JL, Henderson-Smart DJ et al. **Prenatal Risk Factors for Severe Retinopathy of Prematurity Among Very Preterm Infants of the Australian and New Zealand Neonatal Network.** *Pediatrics* 2005; 115(4):990-996.
- ³³Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, Debeer A, Cossey V, Devlieger H. **Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity.** *JAAPOS*. 2003 Feb;7(1):34.
- ³⁴Fescina RH, De Mucio B, Martinez G y col. **Vigilancia del crecimiento fetal.** *Publicación CLAP/SMR N° 1586-OPS/OMS, 2011, 2da Ed.*

Alimentación enteral, crecimiento extrauterino y ROP

- ³⁵Allvin K, Hellström A, Dahlgren J and Andersson Grönlund M. **Birth weight is the most important predictor of abnormal retinal vascularisation in moderately preterm infants.** *Acta Paediatrica* 2014; DOI: 10.1111/apa.12599. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.12599/full> (ultimo acceso: 24/03/14)
- ³⁶Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M et al. **The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study.** *Pediatrics* 2005; 116(1):15-23.
- ³⁷Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB et al. **Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group.** *Ophthalmology* 1991; 98(11):1628-1640.
- ³⁸Subhani M, Combs A, Weber P, Gerontis C, DeCristofaro JD. **Screening guidelines for retinopathy of prematurity: the need for revision in extremely low birth weight infants.** *Pediatrics* 2001; 107(4):656-659.
- ³⁹Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA et al. **Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies.** *Arch Ophthalmol* 2002; 120(11):1470-1476
- ⁴⁰Coats DK, Paysse EA, Steinkuller PG. **Threshold retinopathy of prematurity in neonates less than 25 weeks' estimated gestational age.** *J AAPOS* 2000; 4(3):183-185.
- ⁴¹American Academy of Pediatrics. **Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity.** *Pediatrics* 2013; 131(1):189-195. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/12/25/peds.2012-2996>
- ⁴²Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial.** *Arch Ophthalmol* 2003; 121(12):1684-1694.
- ⁴³Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. **The natural ocular outcome of**

- premature birth and retinopathy. Status at 1 year.** *Arch Ophthalmol* 1994; 112(7):903-912.
- ³⁶Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B et al. **The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity.** *Ophthalmology* 1993; 100(2):230-237.
- ³⁷Goggin M, O'Keefe M. **Diode laser for retinopathy of prematurity - early outcome.** *Br J Ophthalmol* 1993; 77(9):559-562.
- ³⁸Khoo BK, Koh A, Cheong P, Ho NK. **Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants with heavily pigmented irides.** *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000; 37(1):15-20.
- ³⁹Isenberg SJ, Abrams C, Hyman PE. **Effects of cyclopentolate eye drops on gastric secretory function in pre-term infants.** *Ophthalmology* 1985; 92(5):698-700.
- ⁴⁰Isenberg S, Everett S. **Cardiovascular effects of mydriatics in low-birth-weight infants.** *J Pediatr* 1984; 105(1):111-112.
- ⁴¹Bonthala S, Sparks JW, Musgrove KH, Berseth CL. **Mydriatics slow gastric emptying in preterm infants.** *J Pediatr* 2000; 137(3):327-330.
- ⁴²Marsh 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; 39(5):829-833.
- ⁴³Belda S, Pallas CR, De la CJ, Tejada P. **Screening for retinopathy of prematurity: is it painful?** *Biol Neonate* 2004; 86(3):195-200.
- ⁴⁴Lim DL, Batilando M, Rajadurai VS. **Transient paralytic ileus following the use of cyclopentolate-phenylephrine eye drops during screening for retinopathy of prematurity.** *J Paediatr Child Health* 2003; 39(4):318-320.
- ⁴⁵Shinomiyama K, Kajima M, Tajika H, Shiota H, Nakagawa R, Saijyou T. **Renal failure caused by eye drops containing phenylephrine in a case of retinopathy of prematurity.** *J Med Invest* 2003; 50(3-4):203-20.
- ⁴⁶Clarke WN, Hodges E, Noel L P, Roberts D, Coneys M. **The oculo cardiac reflex during ophthalmoscopy in premature infants.** *Am J Ophthalmol* 1985; 99(6):649-651.
- ⁴⁷Aguirre Rodriguez FJ, Bonillo PA, Diez-Delgado RJ, González-Ripoll GM, Arcos MJ, Lopez MJ. **Cardio respiratory arrest related to ophthalmologic examination in premature infants.** *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(5):504-505.
- ⁴⁸Wheatcroft S, Sharma A, McAllister J. **Reduction in mydriatic drop size in premature infants.** *Br J Ophthalmol* 1993; 77(6):364-365.
- ⁴⁹González-Romero M; Juárez Echenique JC; Ordaz Favil JC. **Confiabilidad y eficacia de la combinación de tropicamida y fenilefrina para midriasis en recién nacidos prematuros.** *Rev Mex Oftalmol*; Noviembre-Diciembre 2005; 79(6):326-331
- ⁵⁰Laws DE, Morton C, Weindling M, Clark D. **Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity.** *Br J Ophthalmol* 1996; 80(5):425-428.
- ⁵¹Rush R, Rush S, Nicolau J, Chapman K, Naqvi M. **Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity.** *Retina* 2004; 24(2):242-245.
- ⁵²Wallace DK, Kylstra JA, Chesnut DA. **Prognostic significance of vascular dilation and tortuosity insufficient for plus disease in retinopathy of prematurity.** *J AAPOS* 2000; 4(4):224-229.
- ⁵³Saunders RA, Miller KW, Hunt HH. **Topical anesthesia during infant eye examinations: does it reduce stress?** *Ann Ophthalmol* 1993; 25(12):436-439
- ⁵⁴Gal P, Kissling GE, Young WO, Dunaway KK, Marsh VA, Jones SM et al. **Efficacy of sucrose to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity.** *Ann Pharmacother* 2005; 39(6):1029-1033.
- ⁵⁵Rush R, Rush S, Ighani F, Anderson B, Irwin M, Naqvi M. **The effects of comfort care on the pain response in preterm infants under going screening for retinopathy of prematurity.** *Retina* 2005; 25(1):59-62.
- ⁵⁶Grabska J, Walden P, Lerer T, Kelly C, Hussain N, Donovan T et al. **Can oral sucrose Reduce the pain and distress associated with screening for retinopathy of prematurity?** *J Perinatol* 2005; 25(1):33-35.

⁵⁰Mitchell A, Stevens B, Mungan N, Johnson W, Lobert S, Boss B. Analgesic effects of oral sucrose and pacifier during eye examinations for retinopathy of prematurity. *PainManagNurs* 2004; 5(4):160-168.

⁵¹Boyle E, Freer Y, Khan-Orakzai Z, Watkinson M, Wright E, Ainsworth JR et al. Sucrose and non-nutritive sucking for the relief of pain in screening for retinopathy of prematurity: a randomized controlled trial. *ArchDisChild Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F166-F168.

⁵²Slevin M, Murphy JF, Daly L, O'Keefe M. Retinopathy of prematurity screening, stress related responses, the role of nesting. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(9):762-764.

Citas identificadas en actualización de la evidencia realizada por Programa ROP Argentina

⁶⁰Sun X, Lemyre B, Barrowman N, O'Connor M. Pain management during eye examinations for retinopathy of prematurity in preterm infants: a systematic review. *ActaPaediatrica* 2010; 99: 329-334.

⁶¹Dempsey E, McCreery K. Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD007645. DOI: 10.1002/14651858.CD007645.pub9 Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/dempsey_01/dempsey_01.html

⁶²Samra H, McGrath JM. Pain Management During Retinopathy of Prematurity Eye Examinations. *Advances in Neonatal Care* 2009; 3 (9):99-110.

⁶³Kandasamy Y, Smith R, Wright IM, Hartley L. Pain relief for premature infants during ophthalmology assessment. *J AAPOS*. 2011 Jun;15(3):276-80. doi: 0.1016/j.jaapos.2011.03.009.

⁶⁴Shah PS, Herbozo C, Aliwalas LL, Shah VS. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD004950. DOI: 10.1002/14651858.CD004950.pub3. Disponible en: http://www.nichd.nih.gov/cochrane_data/shahp_01/shahp_01.html

⁶⁵Shah PS, Aliwalas L, and Shah V. Breastfeeding or Breastmilk to Alleviate Procedural Pain in Neonates: A Systematic Review. *Breastfeeding Medicine*. June 2007, 2(2): 74-82. doi:10.1089/bfm.2006.0031.

⁶⁶Warnock FF, Castral TC, Brant R, Sekilian M, Leite AM, Owens Sde L, et al. Brief report: Maternal kangaroo care for neonatal pain relief: a systematic narrative review. *Journal of Pediatric Psychology* 2010;35:975-84

Citas identificadas en la GPC del Colegio Real del Reino Unido

⁶⁷Roth DB, Morales D, Feuer WJ, Hess D, Johnson RA, Flynn JT et al. Screening for retinopathy of prematurity employing the Retcam 20: sensitivity and specificity. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2):268-272.

⁶⁸Yen KG, HessD, Burke B, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Telephoto screening to detect retinopathy of prematurity: preliminary study of the optimum time to employ digital fundus camera imaging to detect ROP. *J AAPOS* 2002; 6(2):64-70.

⁶⁹WuC-S, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J AAPOS* 2006; 10(2):107-111.

⁷⁰Chiang MF, Keenan JD, Starren JB, Du YE, Schiff WM, Barile GR et al. Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:322-327.

⁷¹Chiang MF, Starren JB, Du YE, Keenan JD, Schiff WM, Barile GR et al. Remote image based retinopathy of prematurity diagnosis: a receiver operating characteristic analysis of accuracy. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(10):1292-1296.

⁷²Mukherjee AN, Watts P, Al-Madfa'i H, Manoj B, Roberts D. Impact of retinopathy of prematurity screening examination on cardiorespiratory indices: a comparison of

indirect ophthalmoscopy and retcam imaging. *Ophthalmology.* 2006 Sep;113(9):1547-52. Epub 2006 Jul 7.

⁷³Adams GG, Clark BJ, Fang S, Hill M. **Retinal haemorrhages in an infant following RetCam screening for retinopathy of prematurity.** *Eye* 2004; 18(6):652-653.

⁷⁴Lim Z, Tehrani NN, Levin AV. **Retinal haemorrhages in a preterm infant following screening examination for retinopathy of prematurity.** *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6):799-800.

Citas identificadas en actualización de la evidencia realizada por Programa ROP Argentina

⁷⁵Kemper A, Wallace D, Quinn G. **Systematic Review of Digital Imaging Screening Strategies for Retinopathy of Prematurity.** *Pediatrics* 2008; 122 (4): 825-830.

⁷⁶Sekeroglu MA, Hekimoglu E, Sekeroglu HT, Arslan U. **Alternative methods for the screening of retinopathy of prematurity: binocular indirect ophthalmoscopy vs wide-field digital retinal imaging.** *Eye (Lond).* 2013 Sep;27(9):1053-7. doi: 10.1038/eye.2013.128. Epub 2013 Jun 14.

⁷⁷Dhaliwal CA, Wright E, McIntosh N, Dhaliwal K, Fleck BW. **Pain in neonates during screening for retinopathy of prematurity using binocular indirect ophthalmoscopy and wide-field digital retinal imaging: a randomised comparison.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Mar;95(2):F146-8. doi: 10.1136/adc.2009.168971. Epub 2009 Oct 8

⁷⁸Haddock LJ, Kim DY, Mukai S. **Simple, Inexpensive Technique for High-Quality Smartphone Fundus Photography in Human and Animal Eyes.** *Journal of Ophthalmology* 2013. Article ID 518479, 5 pages. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/518479>

Citas identificadas en la GPC del Colegio Real del Reino Unido

⁷⁹Dhillon B, Wright E, Fleck BW. **Screening for retinopathy of prematurity: are a lid speculum and scleral indentation necessary?** *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993; 30(6):377-381.

⁸⁰Kleberg A, Warren I, Norman E, Mörelius E, Berg A-C, Ale E, Holm K, Fielder A, Hellström-Westas L. **Lower stress responses after NIDCAP-care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity, a randomized study.** *Pediatrics* 2008; 121 (5): e1267 -e1278 (doi: 10.1542/peds.2006-2510)

⁸¹Woodman TJ, Coats DK, Paysse EA, Demmler GJ, Rossmann SN. **Disinfection of eyelid speculums for retinopathy of prematurity examination.** *Arch Ophthalmol* 1998; 116(9):1195-1198

⁸²Hutchinson AK, Coats DK, Langdale LM, Steed LL, Demmler G, Saunders RA. **Disinfection of eyelid specula with chlorhexidine gluconate (Hibiclen) after examinations for retinopathy of prematurity.** *Arch Ophthalmol* 2000; 118(6):786-789.

⁸³Plan de Vigilancia y Control Infección Nosocomial, Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, España. **Medidas preventivas y de control frente a conjuntivitis por adenovirus, 2008.** Disponible en: www.hvn.es/servicios_asistenciales/ugc_medicina.../adenovirus.pdf

RECOMENDACIONES REFERIDAS AL TRATAMIENTO DE ROP

3. En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es la efectividad/seguridad del tratamiento indicado según criterios de severidad para la curación/remisión/ y/o reducción de la incidencia de complicaciones y secuelas por esta enfermedad?

3.1. CRITERIOS PARA INDICAR TRATAMIENTO EN ROP SEVERA

3.1.a En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es el momento oportuno del tratamiento para mejorar la curación/remisión/reducción de la incidencia de complicaciones y secuelas?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

La guía del Colegio Real del Reino Unido revisa exhaustivamente este tópico para establecer los criterios para identificar que grupos de RN deben ser sometidos a tratamiento.

BENEFICIOS del tratamiento

Tratamiento vs. no tratamiento

1+ Los resultados del estudio de CRYO-ROP sobre tratamiento con crioterapia, a los 3 meses y a 1, 3.5, 5.5, 10 y 15 años mostraron que los resultados estructurales desfavorables (definidos por la categorización de ROP residual en la retina posterior acompañado de desprendimiento de retina) fueron menores en el grupo tratado que en el grupo no tratado, siendo esto evidente en todos los momentos en los que se realizó el seguimiento, desde el primer control hasta el último a los 15 años. Sin embargo, el porcentaje de resultados desfavorables se incrementó a lo largo del tiempo en los dos grupos, desde 25.1% en el primer año a 30% a los 15 años en el grupo que recibió tratamiento y de 44.7% a 51.9% en el grupo no tratado.^{1,2}

La evaluación de los resultados funcionales a los 15 años, como por ejemplo, la agudeza visual, permitió constatar que el 44.7% de los niños y niñas que habían sido tratados presentaban una mala agudeza visual (ceguera o una puntuación de agudeza de Snellen igual o peor que 20/200), mientras que en el grupo control, este porcentaje fue de 64.3% (esta diferencia fue estadísticamente significativa; $p < 0.001$). A los 10 años, 38.9% de los ojos con ROP bilateral tratados con crioterapia y 29.3% de los ojos control no tratados presentaron una miopía muy alta (≤ -8 D) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa; asimismo, no se encontró una diferencia significativa en la distribución de errores refractivos entre los grupos, exhibiendo ambos un rango de errores refractivos desde muy miopes (por ejemplo, ≤ -8 D) a hipermetrope (+4-6 D).

Tratamiento de ROP pre-umbral vs. umbral

Los resultados del estudio del CRYO-ROP a los 10 años, generaron un debate acerca de si el tratamiento más temprano podría mejorar los resultados funcionales; esto impulsó el desarrollo del estudio ETROP, el cual evaluó los resultados del tratamiento de la ROP pre-umbral comparado con el manejo convencional.⁴ En este estudio, 401 recién nacidos que reunieron los criterios de "alto riesgo" para un resultado desfavorable con ROP pre-umbral en por lo menos un ojo fueron randomizados a recibir tratamiento temprano o de manera convencional.^{4,5} El nivel de riesgo fue determinado por un programa de análisis

del riesgo (RM-ROP2) el cual utiliza, entre otros factores, el grado de ROP (estadio, zona y presencia de enfermedad plus), la tasa de progresión de ROP, peso al nacer, edad gestacional y etnia. Sobre la base de estos factores, los recién nacidos se categorizan como "alto riesgo" (ROP Tipo I) o "bajo riesgo" (ROP Tipo II) según sea, su probabilidad de presentar un resultado desfavorable $\geq 15\%$ o $< 15\%$, respectivamente:

ROP Tipo I Alto riesgo	Zona I, cualquier Estadio de ROP con plus Zona I, Estadio 3 con o sin plus Zona II, Estadio 2 ó 3 con plus
ROP Tipo II Bajo riesgo	Zona I, Estadios 1 ó 2 sin plus Zona II, Estadio 3 sin plus

Al momento de elaborar la guía del Reino Unido, se reportaron los *resultados funcionales* a los 9 meses.⁴ Los resultados mostraron un beneficio significativo para el tratamiento temprano de los ojos con enfermedad pre-umbral de alto riesgo, con agudeza visual desfavorable en 14.3% de los ojos tratados comparados con 19.8% en aquellos tratados de manera convencional en presencia de ROP umbral ($p < 0.05$).⁴ La evaluación del error refractivo a los 9 meses⁷ mostró que no existían diferencias significativas en el porcentaje de miopía: 25.5% de los ojos tratados con enfermedad preumbral vs. 28.3% de los ojos que recibieron tratamiento convencional presentaron una miopía elevada (≥ 5 D).

Los *resultados estructurales* a los 2 años mostraron que un porcentaje (9.1%) significativamente más bajo de ojos de alto riesgo tratados en presencia de enfermedad pre-umbral tuvieron un resultado desfavorable (presencia de un pliegue retiniano posterior que comprometía la mácula, desprendimiento de retina con compromiso de la mácula, o tejido retrolental o "masa" que oscurecía la visión del polo posterior) comparado con 15.4% de ojos que recibían tratamiento convencional ($p = 0.002$).⁸

Tratamiento de ROP en Zona II, estadio 2, con enfermedad plus

Los autores de la guía del Colegio Real señalan que para la ROP que ocurre en la zona II, estadio 2 con enfermedad plus, la evidencia sugiere que el tratamiento debería ser seriamente considerado, pero que, claramente, se requiere más investigación sobre este punto. El análisis por subgrupo a partir de los datos del estudio ETROP muestran resultados estructurales desfavorables en 16.7% de aquellos tratados con los criterios umbrales convencionales y 20% en aquellos que recibieron tratamiento temprano.⁸ Para formular la recomendación también consideraron la evidencia sobre la historia natural de RN con ROP proveniente del estudio CRYO-ROP, que evidenciaba que, en ausencia de tratamiento, solo el 56% de los ojos en estadio 2, zona II, con enfermedad plus progresaron a ROP umbral o resultados desfavorables.

RIESGOS asociados al tratamiento

Oftálmicos: se reportaron otras morbilidades oculares luego del tratamiento de la ROP, como *hemorragia intraocular* luego del tratamiento con diodo láser,^{4,9,10,11,12,13} láser argón¹⁴ y tratamiento con crioterapia.^{14,15} Las hemorragias variaron desde transitorias¹⁴, con una resolución a los 3 días de ocurrida¹⁴ la hemorragia vítrea, con una resolución posterior a las 2 semanas.⁹ El estudio ETROP⁸ reportó hemorragias (de retina, pre-retinal o vítrea) en 3.9% (14/361) de los ojos tratados con enfermedad preumbral y en 5.1% (12/236) de los ojos que recibieron tratamiento convencional, menor que en el estudio CRYOROP, en el que las hemorragias ocurrieron en 22.3% de los bebés tratados con crioterapia. De manera similar, la tasa de hematomas subconjuntivales o conjuntivales fue menor en el ensayo ETROP comparado con el estudio CRYO-ROP (8.3% de los ojos tratados con enfermedad pre-umbral, 6.8% de aquellos tratados convencionalmente y 11.7% en el estudio CRYO-ROP).¹⁶

También se reportaron cataratas luego del tratamiento con crioterapia, argón y diodo láser.¹⁷ La revisión de casos de manera retrospectiva permitió estimar una tasa de incidencia de cataratas de 0.64% (1/156)²⁸ y entre 1% (4/374) y 6% (6/100)²⁹ luego del tratamiento con láser argón. Estos últimos dos estudios en los que se empleó el tratamiento con láser argón mostraron que los 10 ojos que desarrollaron cataratas, presentaron tónica vascularis lentis (persistencia de vasos detrás del cristalino, por la inmadurez vítrea) al momento del tratamiento, aunque otros estudios reportaron la formación de cataratas aún en ausencia de esta condición.³¹ En el ensayo ETROP, la incidencia de catarata y afaquia (extracción del cristalino) a los 2 años de edad, fue del 4.1% (11 ojos) de los tratados en estadio pre-umbral y del 6.0% (16 ojos) de los casos manejados en forma convencional. La presencia de catarata o afaquia, no asociadas con desprendimiento total de retina o vitrectomía, fue de 1.2% (4 ojos) en ambos grupos (con tratamiento con enfermedad de alto riesgo pre-umbral y tratamiento convencional), aunque no se registró la modalidad de tratamiento.⁴ Un estudio reportó una incidencia elevada de ptosis bulbi (atrofia del globo ocular) luego de la formación de cataratas como consecuencia del tratamiento con láser de ROP preumbral.³⁰

Otras complicaciones del tratamiento que han sido reportadas incluyen el desprendimiento vítreo a las 5 semanas¹⁴, atrofia del iris²¹, hipotonía²¹, turbidez de la córnea,^{21,22} ruptura de la membrana de Bruch (retina)^{23,24}, laceraciones conjuntivales^{25,26} y nistagmus.²⁶ Se reportaron casos de glaucoma de ángulo cerrado en bebés tratados con láser argón y diodo láser^{25,26,27}, desprendimiento macular seroso inmediatamente al tratamiento con láser argón²⁸ y desprendimiento seroso de la retina con cambio macular pigmentario luego del tratamiento con diodo láser.²⁹ Algunos hallazgos identificados durante la involución post-tratamiento, que incrementan el riesgo de desprendimiento de retina incluyen la organización vítrea y la hemorragia vítrea.²⁹

ACTUALIZACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA LOCAL (PROGRAMA ROP ARGENTINA)

En la actualización de la evidencia realizada por el ETI de Argentina no se encontró evidencia de RS que modifiquen las conclusiones realizadas por el grupo inglés.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Oportunidad del tratamiento de ROP

El tratamiento de la ROP mejora los resultados estructurales y funcionales a corto y largo plazo comparado con su no tratamiento.

El tratamiento de la ROP de manera más temprana (en presencia de enfermedad pre-umbral) mejora los resultados estructurales y funcionales.

La evidencia sobre el efecto del tratamiento en RN con ROP en Zona II, estadio 2, con enfermedad plus no es concluyente.

2. Balance de beneficios y riesgos

El tratamiento de la ROP severa se asocia con mejores resultados visuales y estructurales a largo plazo; sin embargo, existe un riesgo de morbilidad oftálmica a corto plazo luego del tratamiento con diodo láser, láser argón o crioterapia; entre estos eventos adversos, las hemorragias retinales y las cataratas son los más frecuentemente reportados. En algunos casos, se observan morbilidades a más largo plazo, secundarias a eventos como desprendimiento de retina o del cuerpo vítreo, glaucoma, entre otros.

3. Valores y preferencias de los pacientes

Teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos asociados a este tratamiento, los padres deben recibir información clara y precisa sobre el efecto del tratamiento, incluyendo la descripción de los resultados positivos y negativos a corto y largo plazo. Una vez informados, deben firmar un consentimiento informado antes de la realización del tratamiento

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no hay dificultades en la aplicación de esta recomendación en nuestro país.

3.1.a.1. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

* Se recomienda que el tratamiento para ROP se realice en caso de presentarse alguna de las siguientes situaciones:

- Zona I: cualquier Estadio de ROP con enfermedad plus;
- Zona I, Estadio 3, SIN enfermedad plus;
- Zona II, Estadio 3, CON enfermedad plus.

3.1.a.2. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

* 1 Se sugiere considerar el tratamiento de ROP en caso de presentarse la siguiente situación: ROP en Zona II, Estadio 2, CON enfermedad plus.

3.1.a.3. Punto de Buena Práctica

Se sugiere tratar dentro de las 48 hs. a los niños con ROP agresiva posterior. En el resto de los casos, se sugiere tratarlos dentro de las 72 hs de diagnosticada.

* **PBP** Comentario: Esto se debe a que la ROP agresiva posterior presenta una evolución muy rápida y de gravedad, por lo que es una urgencia oftalmológica. En los demás casos de ROP que requieren tratamiento, se asegura un resultado más favorable al evitar demoras en el mismo.

Nota de aplicabilidad: La ROP agresiva posterior presenta una evolución muy rápida y de gravedad, por lo que es una urgencia oftalmológica. En los demás casos de ROP que requieren tratamiento, se asegura un resultado más favorable al evitar demoras en el mismo. Por ese motivo la recomendación es Fuerte.

3.1.a.4. Punto de Buena Práctica

PBP Se sugiere que el oftalmólogo tratante explique a los padres la necesidad de tratamiento y obtener consentimiento informado antes de realizar el procedimiento.

Nota de aplicabilidad: Esta recomendación asegura el derecho de los padres a una información completa y a autorizar un procedimiento que implica riesgos.

3.1.a.5. Punto de Buena Práctica

PBP Se sugiere que los niños que requieran tratamiento luego de haber sido dados de alta de su internación, sean reingresados a una unidad neonatal (o en su defecto

pediátrica) con cuidados intensivos.

Nota de aplicabilidad: con esta recomendación se asegura la calidad de la atención al reingresar al niño a la misma unidad neonatal donde estuvo internado con acceso a cuidados intensivos por los riesgos del procedimiento. Únicamente cuando esto no resulta posible puede optarse por una unidad de internación pediátrica, pero igualmente con cuidados intensivos.

3.2. TRATAMIENTO CON DIODO LÁSER VS. OTROS TRATAMIENTOS

3.2.a En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es la efectividad / seguridad del tratamiento para la Curación/Remisión Reducción incidencia de complicaciones y secuelas?

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

La guía del Colegio Real del Reino Unido revisa exhaustivamente la efectividad comparada de los distintos tipos de tratamiento de la ROP.

BENEFICIOS asociados a los distintos tipos de tratamiento

Diodo láser vs. crioterapia: Dos ECAs^{23,24} comparan los resultados a corto y largo plazo del tratamiento de RN con enfermedad umbral con láser vs. crioterapia. Uno de estos estudios compara el láser argón verde (16 ojos) vs. crioterapia (12 ojos) en una parte del ensayo²³ y diodo láser (28 ojos) vs. crioterapia (24 ojos) en la segunda parte.²⁴ El otro ECR compara crioterapia (15 ojos) con terapia con diodo láser (18 ojos). Ambos ECR fueron incluidos en un meta análisis posterior²⁵, el cual no fue incluido como cuerpo de evidencia de la guía del Colegio Real, dado que su descripción metodológica sobre la manera en la que fueron comparados los estudios fue considerada insuficiente por parte del ETI. Ambos ECR reportan resultados estructurales "favorables" y "desfavorables" a las 8 semanas de tratamiento, tal como fueron definidos en el estudio CRYO-ROP.²⁴

No se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento con crioterapia vs. diodo láser en la frecuencia de los resultados favorables (83% vs. 89%, respectivamente)²³ y entre crioterapia y láser argón (75% y 94%, respectivamente).²⁴ De manera similar, en el estudio de Hunter and Repka²³, la frecuencia de resultados favorables fue 94%, tanto en el grupo tratado con crioterapia como en aquel tratado con diodo láser. En ambos estudios, se encontró una mayor frecuencia de complicaciones sistémicas en el grupo tratado con crioterapia, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los RN tratados en estos estudios fueron seguidos hasta 10 años después, aunque no es posible discriminar entre los dos tipos de tratamiento con láser, ya que los resultados de estos grupos se presentan de manera combinada.^{25,26} La tasa de seguimiento fue relativamente baja (52.6% y 37.9%, respectivamente), por lo que no puede descartarse el sesgo de seguimiento en la interpretación de los resultados. Aun así, los resultados sugieren que el tratamiento con láser se asocia, a los 10 años, con una mejor agudeza visual corregida comparado con la crioterapia y con una frecuencia significativamente menor de tracción o pliegues de la mácula (29.4% vs. 75% con crioterapia).²⁴ Se encontró una tendencia a una menor frecuencia de error refractivo con el tratamiento con láser en ambos estudios, pero en solo uno de ellos esta fue estadísticamente significativa.²³

Tratamiento con diodo láser vs. láser argón: El ETI de la guía del Colegio Real no identificó estudios de buena calidad que compararan la eficacia y seguridad del tratamiento con láser argón vs. diodo láser. Ambas técnicas han mostrado ser efectivas para detener, a corto plazo, el avance de la enfermedad progresiva.^{28, 29} Los resultados a largo plazo (tiempo medio de seguimiento 5.8 años)^{30, 31} mostraron que no había diferencias significativas en los resultados refractivos en los ojos tratados con láser argón o

diodo láser. El diodo láser ofrece la ventaja de una mayor portabilidad y facilidad de uso. Comparado con el láser argón, el diodo láser no requiere refrigeración auxiliar lo que lo hace más apropiado para su uso en las UCIN.⁹Más aún, la energía del láser argón puede ser absorbida por las estructuras del segmento anterior, resultando en un edema de córnea epitelial, quemadura de la córnea y del iris, y coagulación de la túnica vascularis lentis (vasos retrocristalinos) con miosis secundaria.^{16,32}

Tratamiento con láser transescleral vs. transpupilar: Tradicionalmente, el tratamiento con diodo láser se completa a través de la pupila (láser transpupilar) pero se ha sugerido que el tratamiento transescleral produce quemaduras más anchas lo que resulta en menos puntos de láser.³³Un ECA comparó la eficacia y seguridad del tratamiento transescleral vs. transpupilar en 25 RN y concluyó que ambos eran igualmente efectivos aunque la coagulación transescleral se asoció con un riesgo mayor de complicaciones, como sangrado intraocular.³⁴El tratamiento transescleral de la ROP posterior algunas veces requiere incisiones intraoculares, para las que se requiere anestesia, y pueden resultar en trauma, incluyendo sangrado del fondo e inflamación de los párpados y conjuntivas.³⁵Un estudio de cohorte pequeño de 8 RN que recibieron fotocoagulación con diodo láser concluyó que era seguro y efectivo³⁶, aunque los resultados a largo plazo no fueron evaluados en ninguno de estos estudios.

RIESGOS asociados a los distintos tipos de tratamiento

Oftálmicos: Aunque no hay evidencia concluyente que demuestre una mayor efectividad de un tipo de tratamiento con láser por sobre el otro, el tratamiento con diodo láser se asocia con menor frecuencia de morbilidades oculares y se considera de aplicación mucho más práctica y simple, comparado al láser argón.

Sistémicos: Los factores que afectan el riesgo de eventos sistémicos incluyen la inestabilidad clínica del RN, el tipo de analgesia empleada y el método de tratamiento. Este último generalmente se considera relativamente seguro y en algunos estudios, no se han reportado complicaciones sistémicas^{34,36} o oculares durante el tratamiento.³⁶No se reportaron muertes como resultado del tratamiento con ROP en la literatura. Cuando se reportaron complicaciones sistémicas, se mencionó la ocurrencia de distress pulmonar intraoperatorio^{36,37} y de apnea durante el tratamiento con diodo láser bajo anestesia tópica.³⁸Un ECA que comparó el láser argón con crioterapia reportó bradicardia en los dos grupos de tratamiento (3/16 -19%- y 3/12 -25%-, respectivamente), pero esta fue transitoria y la frecuencia cardíaca normal reapareció una vez que cesó la manipulación del globo ocular. En un estudio que comparó el diodo láser con la crioterapia³⁹, sólo un RN desarrolló episodios de apnea durante el tratamiento con láser y otro durante el tratamiento con crioterapia (4%). El ensayo ETROP reportó una frecuencia significativamente mayor de complicaciones sistémicas (apnea, bradicardia o la necesidad de reintubación dentro de los 10 días de tratamiento luego de suspender la ventilación artificial) en RN a quienes se les practicó tratamiento temprano (84 eventos en 361 RN - 23.2%-), que en el grupo de RN tratados de manera convencional (26 eventos en 261 RN - 11%-). Esto probablemente se explica por la mayor inmadurez del grupo tratado de manera más temprana.

ACTUALIZACIÓN Y SNTESIS DE LA EVIDENCIA LOCAL (PROGRAMA ROP ARGENTINA)

En la actualización de la evidencia realizada por el ETI de Argentina no se encontró evidencia de que modifiquen las conclusiones realizadas por el grupo inglés.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efecto de los distintos tipos de tratamiento de ROP

La evidencia sugiere que el tratamiento con diodo láser, comparado con la crioterapia, se asocia con mejores resultados estructurales y funcionales.

No hay evidencia concluyente que demuestre que una técnica de láser comparada con otra (diodo vs argón) tiene mayores beneficios a corto plazo. No se estudiaron los efectos a largo plazo.

2. Balance de beneficios y riesgos

El tratamiento con diodo láser se asocia con menor morbilidad ocular comparado con el tratamiento con el láser argón.

Se han reportado efectos sistémicos durante el tratamiento con láser, como bradicardia y apneas transitorias. Algunos RN requieren reintubación dentro de los 10 días de tratamiento luego de suspender la ventilación artificial. Los eventos adversos sistémicos son más frecuentes cuando el tratamiento se realiza de manera temprana, dada la mayor inmadurez del RN.

3. Valores y preferencias de los pacientes

Teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos asociados a este tratamiento, los padres deben recibir información clara y precisa sobre el efecto de cada tipo de tratamiento, incluyendo la descripción de los resultados positivos y negativos a corto y largo plazo.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

Dada su mayor simplicidad y portabilidad, el tratamiento con diodo láser es más práctico para ser empleado en las UCIN que otro tipo de tratamientos con láser.

En algunas regiones del país, existen importantes barreras para la adopción de esta recomendación, que dependen, fundamentalmente, de la disponibilidad de equipamiento y recurso humano calificado para tratar la ROP.

La ausencia de protocolos estandarizados de derivación en algunas UCIN que internan RN de alto riesgo pero que no disponen de los recursos para su tratamiento, puede afectar la oportunidad del mismo, por demora en la llegada al centro de referencia, y por tanto, su efectividad a corto y largo plazo. A esto se agrega que los sistemas de derivación no suelen considerar a una solicitud de derivación para ROP como una urgencia.

Deben organizarse redes de tratamiento local, regional o provincial con apoyo de los gobiernos municipales, provinciales o nacionales, para que todo niño que requiere tratamiento para ROP lo reciba en el tiempo y el lugar adecuado y con Oftalmólogo capacitado, entendiendo que se trata de una urgencia que pone en riesgo su futura visión.

Debe considerarse que es más simple, económico y de menos riesgo para el niño llevar a un oftalmólogo con un equipo portátil para tratarlo en la unidad neonatal, antes que derivar al paciente.

3.2.a.1. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

*

Se recomienda la terapia con láser diodo transpupilar como primera línea de tratamiento de ROP.

11

3.2.a.2. Punto de Buena Práctica

PBP Se sugiere que los niños sean tratados en la misma Unidad neonatal con sedación y analgesia.
Comentario: Puede realizarse el tratamiento en un quirófano con anestesia general pero esto demora más tiempo y requiere un anestesta pediatrico, además del control del médico neonatólogo y enfermería entrenada.

Nota de aplicabilidad: el tratamiento con láser no requiere condiciones de asepsia por lo que puede realizarse dentro de la unidad neonatal, lo que facilita el procedimiento y su control adecuado. La realización en quirófano sólo se justifica en aquellos pocos casos en que la sedación y analgesia no son suficientes y se requiere anestesia general, pero esto implica la demora y una mayor complejidad del procedimiento.

3.2.a.3. Punto de Buena Práctica

PBP Se sugiere que no se utilice la anestesia tópica como único medio para proveer analgesia en el tratamiento de la ROP.
Comentario: es necesario la sedación/analgesia o anestesia

Nota de aplicabilidad. Evitar los efectos indeseables del dolor del procedimiento es prioritario para favorecer el confort del niño y minimizar sus efectos adversos

3.2.a.4. Punto de Buena Práctica

PBP Se sugiere asegurar la realización del tratamiento dentro de las 48 a 72 hs (según la gravedad de la ROP).
Comentario: En caso que la UCIN donde se encuentra internado el niño no cuente con Oftalmólogo entrenado y/o equipo para efectuar el tratamiento el mismo debería realizarse con la asistencia a la misma UCIN de otro Oftalmólogo con equipo portátil o, en su defecto, con derivación programada a otro centro.

Nota de aplicabilidad: El propósito de esta recomendación es asegurar la efectividad del tratamiento oportuno y evitar los riesgos y altos costos del traslado del niño.

3-3. PROCEDIMIENTOS PARA TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS (BEVACIZUMAB)

3-3.a En RN Prematuros con ROP severa ¿cuál es la efectividad / seguridad del tratamiento con antiangiogénicos (Bevacizumab) en comparación con otras modalidades terapéuticas para / Curación/Remisión/Prevenir Recaidas/Reducción incidencia de

complicaciones y secuelas?

El uso de agentes anti-VEGF, bevacizumab intravítreo principalmente, es un tratamiento emergente para retinopatía aguda del prematuro. Series de casos de la etapa 3 +, 4 y 5 de retinopatía del prematuro han sido tratados con bevacizumab intravítreo, como monoterapia y en combinación con la terapia con láser convencional o vitrectomía o ambos.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA DE LA GPC DEL COLEGIO REAL

La guía del Colegio Real del Reino Unido no incluye la efectividad y/o seguridad del bevacizumab para tratamiento de la ROP, por lo que el ETI realizó una búsqueda de la evidencia con el propósito de identificar ECR de calidad apropiada que puedan sustentar la recomendación de uso de esta droga.

REVISIÓN SISTEMÁTICA REALIZADA POR ETI – ARGENTINA

Se realizó una revisión sistemática de estudios primarios al nivel de evidencia de ECA, focalizada en la pregunta.

Para la búsqueda electrónica se consultaron las siguientes fuentes de información: a) MEDLINE vía Pubmed; b) Registro Central de Ensayos Clínicos de la Colaboración Cochrane y c) Registro de ensayos clínicos provistos por el Instituto de Salud de EEUU (Clinicaltrials.gov). En cada una de las bases de datos, se establecieron los grupos temáticos correspondientes a partir de los componentes estructurados según la modalidad PICOR (Participantes / Intervención / Comparaciones / Resultados) de la pregunta elaborada dentro del alcance de la GPC. Posteriormente se mapearon para cada grupo, los descriptores del tesoro Mesh y mnemónicos que se seleccionaron (ver Anexo Metodológico 6 PC 3.3). Se incluyeron trabajos en idioma español, francés, inglés o portugués.

Se realizó un tamizaje de títulos y resúmenes aplicando términos relacionados con ROP, drogas anti-VEGF, desenlaces clínicos y tipos de diseños controlados aleatorizados. Se eliminaron trabajos que claramente no correspondían a ROP, tratamientos con anti-VEGF, desenlaces clínicos y/o diseños que fueran retrospectivos, observacionales, o correspondieran a editoriales, comentarios o respuestas a autores.

Resultados

Cuatro de 183 estudios se consideraron elegibles a los cuales 2 revisores independientes aplicaron los criterios de inclusión (presencia de ROP, tratamiento con bevacizumab, o ranibizumab o pegaptanib sódico, cualquier resultado clínico como morbi-mortalidad, asociada a ROP o no, o debida a eventos adversos, para evaluar la eficacia o seguridad del tratamiento y ensayo controlado aleatorizado, definido como un estudio en el cual los participantes fueron asignados prospectivamente a una o más diferentes alternativas de tratamiento empleando un proceso de asignación aleatoria).

Se incluyeron 2 estudios (uno fue no evaluable por no disponer del texto completo), para evaluación de calidad se empleó la herramienta de valoración de sesgos de la Colaboración Cochrane para su aplicación por dos revisores independientes.

Se presentó discordancia en un criterio (cegamiento de los participantes y del personal) en el

estudio BEAT-ROP³³ y otro criterio (datos de resultado incompletos) en el estudio del Pegaptanib³⁴. Las discordancias fueron resueltas por un 3er revisor, como de Bajo Riesgo y Riesgo no Claro, respectivamente.

Finalmente se valoró la calidad de la evidencia en base a la clasificación del SIGN. En función de este resultado se seleccionó para la síntesis de evidencia y formulación de la recomendación al estudio BEAT-ROP, con calidad 1++, siendo el otro estudio calificado como 1-.

Sobre este estudio seleccionado, se valoró la confianza en el efecto del tratamiento mediante el método GRADE.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Este estudio comparó la eficacia de la monoterapia con bevacizumab intravítreo (0.625 mg en 0.025 ml de solución) con la eficacia de la terapia convencional con láser en la reducción de la recurrencia de retinopatía del prematuro en uno o ambos ojos a partir de los vasos de la retina y que requieren retratamiento hasta 54 semanas de edad postmenstrual.

BENEFICIOS

Resultado Primario:

La tasa de recurrencia para la zona I y zona II posterior combinadas fue significativamente mayor en la terapia convencional con láser que con la monoterapia con bevacizumab intravítreo (26% [19 de 73 RNP] vs. 6% [4 de 70 RNP]; odds ratio con bevacizumab, 0.17; intervalo de confianza 95% [IC], 0.05 a 0.53; P = 0.002). La diferencia absoluta entre los dos grupos en el riesgo de recurrencia fue 20 % (IC 95%, 9 a 32). Para ambas zonas consideradas juntas; el tiempo medio (SD±) de recurrencia fue 16.0±4.6 semanas para 6 ojos después de monoterapia con bevacizumab intravítreo comparada con 6.2±5.7 semanas para 32 ojos después de la terapia convencional con láser.

Resultados Secundarios:

La tasa de recurrencia en la enfermedad en zona I sola fue significativamente mayor con la terapia convencional con láser que con monoterapia con bevacizumab intravítreo (42% [14 de 33 RNP] vs. 6% [2 de 31 RNP]; odds ratio con bevacizumab, 0.09; IC 95%, 0.02 a 0.43; P = 0.003).

La tasa de recurrencia en la enfermedad en zona II posterior sola no difirió significativamente entre ambos tratamientos (12% [5 de 40 RNP] y 5% [2 de 39 RNP]; odds ratio con bevacizumab, 0.39; IC 95% 0.07 a 2.11; P = 0.27)

RIESGOS

Los cuatro casos de complicaciones reportados (un caso de opacidad corneal y de 3 casos de opacidad lenticular) — ocurrieron en asociación con la terapia convencional con láser para enfermedad de zona II posterior.

Los autores consideraron que el estudio tuvo poco poder para valorar la cuestión de si la terapia con bevacizumab es segura

Se necesita investigación adicional para determinar la dosis de bevacizumab intravítreo que debería ser utilizada para la retinopatía del prematuro en cualquier etapa vs la enfermedad avanzada así como para el estándar (tipo 1) frente a enfermedad agresiva posterior (tipo 2). Deben desarrollarse criterios con respecto a la duración y la frecuencia del seguimiento y el manejo de la recurrencia.

FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

1. Efectividad del tratamiento con Bevacizumab

La monoterapia con bevacizumab intravítreo comparado con la terapia convencional con láser, reduce la tasa de recurrencia para la ROP en zona I (ELEVADA CALIDAD DE EVIDENCIA ++++).

2. Balance de beneficios y riesgos

Si bien los beneficios superan a los riesgos observados, existen limitaciones en el poder estadístico del estudio que no permiten valorar con suficiente confianza la seguridad del tratamiento.

3. Valores y preferencias de los pacientes

En los casos de ROP agresiva posterior se debe explicar a los padres la posibilidad de utilizar antiangiogénicos.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El uso oftalmológico de antiangiogénicos no está aprobado por el ANMAT, por lo tanto para realizar este tratamiento en la ROP es necesario contar con el aval de la Institución donde esté internado el paciente, y el consentimiento informado de los padres.

La recurrencia de la ROP puede suceder muy tardíamente, comparada con el tratamiento con láser, lo que obliga a un seguimiento muy prolongado hasta las 80 semanas postmenstruales o más. Considerando a su vez especialmente sus efectos a largo plazo sobre el desarrollo neurológico, renal, pulmonar, etc.

3.3.a.1. Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

* Se sugiere considerar la monoterapia intravítrea con bevacizumab (sin necesidad de la fotocoagulación con láser) antes que se desarrolle el desprendimiento de retina en ROP grado 3 plus en Zona I (no en Zona II), con hemorragias, pupila rígida, neovascularización intravítrea (con mínima fibrosis) o AP-ROP. (Dosis 0,625 mg a través de pasaje plano a 2mm del limbo)
† Comentario: Esto se debe a que en estos casos la fotocoagulación con láser tiene un muy bajo porcentaje de éxito.

3.3.a. . Recomendación basada en la mejor evidencia disponible

* Se sugiere que los niños tratados con bevacizumab sean seguidos un tiempo muy prolongado dado el riesgo de recurrencia tardía de la enfermedad.
†

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

¹Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. One-year outcome-structure and function. Arch Ophthalmol 1990; 108(10):1408-1416.

²Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG et al. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2005; 123(3):311-318.

³Quinn GE, Dobson V, Siatkowski R, Hardy RJ, Kivlin J, Palmer EA et al. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Does cryotherapy affect refractive

error? Results from treated versus control eyes in the cryotherapy for retinopathy of prematurity trial. *Ophthalmology* 2001; 108(2):343-347.

⁶Good WV. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102:233-248.

⁷Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V, Summers CG, Phelps DL, Quinn GE et al. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(12):1697-1701.

⁸Hardy RJ, Good WV, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M et al. Multicenter trial of early treatment for retinopathy of prematurity: study design. *Control Clin Trials* 2004; 25(3):311-325.

⁹Davitt BV, Dobson V, Good WV, Hardy RJ, Quinn GE, Siatkowski RM et al. Prevalence of myopia at 9 months in infants with high-risk prethreshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2005; 112(9):1564-1568.

¹⁰Good WV. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The early treatment for retinopathy of prematurity study (ETROP): Structural findings at 2 years of age. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(11):1378-1382.

¹¹Benner JD, Morse LS, Hay A, Landers MB, III. A comparison of argon and diode photocoagulation combined with supplemental oxygen for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina* 1993; 13(3):222-229.

¹²Randle P, McGinnity FG. Bilateral hyphaema following diode laser for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(11):1055-1056.

¹³Simons BD, Wilson MC, Hertle RW, Schaefer DB. Bilateral hyphemas and cataracts after diode laser retinal photoablation for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35(3):185-187.

¹⁴Steinmetz RL, Brooks HL, Jr. Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2002; 22(1):48-52.

¹⁵Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I. Trans scleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(10):1270-1275.

¹⁶McGregor ML, Wherley AJ, Fellows RR, Bremer DL, Rogers GL, Letson AD. A comparison of cryotherapy versus diode laser retinopexy in 100 consecutive infants treated for threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1998; 2(6):360-364.

¹⁷Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three-month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(2):195-204.

¹⁸Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(7):903-912.

¹⁹Gold RS. Cataracts associated with treatment for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34(2):123-124.

²⁰Paysse EA, Miller A, Brady McCreery KM, Coats DK. Acquired cataracts after diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2002; 109(9):1662-1665.

²¹Christiansen SP, Bradford JD. Cataract in infants treated with argon laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(2):175-180.

²²Lambert SR, Capone A, Jr., Cingle KA. Cataract and phthisis bulbi after laser photoablation for threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(5):585-591.

²³Kaiser RS, Trese MT. Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(4):615-617.

²⁴O'Neil JW, Hutchinson AK, Saunders RA, Wilson ME. Acquired cataracts after argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1998; 2(1):48-51.

²⁵Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993; 100(2):238-244.

- ²⁶Clark DI, Hero M. Indirect diode laser treatment for stage 3 retinopathy of prematurity. *Eye* 1994; 8(4):423-426.
- ²⁷Trigler L, Weaver RG, Jr, O'Neil JW, Barondes MJ, Freedman SF. Case series of angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2005; 9(1):17-21.
- ²⁸Uehara A, Kurokawa T, Gotoh N, Yoshimura N, Tokushima T. Angle closure glaucoma after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(8):1099-1100.
- ²⁹Lee GA, Lee LR, Gole GA. Angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1998; 2(6):383-384.
- ³⁰Noonan CP, Clark DI. Acute serous detachment with argon laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1997; 1(3):183-184.
- ³¹Mulvihill A, Lanigan B, O'Keefe M. Bilateral serous retinal detachments following diode laser treatment for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(1):129-130.
- ³²Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105(9):1628-1631.
- ³³McNamara JA, Tasman W, Brown GC, Federman JL. Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98(5):576-580.
- ³⁴McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(12):1714-1716.
- ³⁵The Laser ROP Study Group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(2):154-156.
- ³⁶The Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity Study Group. The Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity Study (Photo-ROP): Study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Retina* 2006; 26(7 Suppl):S4-S10.
- ³⁷Connolly BP, Ng EY, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 2002; 109(5):936-941.
- ³⁸Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, Regillo CD, Vander JF, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002; 109(5):928-934.
- ³⁹Davis AR, Jackson H, Trew D, McHugh JDA, AclimandosWA. Transscleral diode laser in the treatment of retinopathy of prematurity. *Eye* 1999; 13(4):577-576.
- ⁴⁰Haigh PM, Chiswick ML, O'Donoghue EP. Retinopathy of prematurity: systemic complications associated with different anaesthetic techniques at treatment. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(4):283-287.
- ⁴¹Pearce IA, Fennie FC, Gannon LM, Weindling AM, Clark DI. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(11):1254-1259.
- ⁴²Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D, Maayan A, Frilling R, Rosenbaltt I et al. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(12):1383-1386.
- ⁴³Gonzalez I, Ferrer C, Pueyo M, Melcon B, Ferrer E, Honrubia FM. Diode laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7(1):55-58.
- ⁴⁴Goggin M, O'Keefe M. Diode laser for retinopathy of prematurity - early outcome. *Br J Ophthalmol* 1993; 77(9):559-562.
- ⁴⁵Mintz-Hittner HA, Kennedy KA and Chuang AZ for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:603-15
- ⁴⁶Autrata, R.; Krejcirova, I.; Senkova, K.; Holousova, M.; Dolezel, Z.; Borek, I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. 2012. *Eur J Ophthalmol*. 22;687;94 LID - 10.5301/ejo

RECOMENDACIONES ELABORADAS POR OPINION DE EXPERTOS REFERIDAS AL SEGUIMIENTO DE ROP

4. En RN Prematuros con ROP severa tratados, ¿Cuál es la efectividad / seguridad del seguimiento alejado y la rehabilitación para la reducción de incidencia de complicaciones y secuelas: retardo en el neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, su efecto en la inserción social y calidad de vida)?

El ETI considera prioritario para continuar el seguimiento de los casos de ROP identificados y tratados que, una vez instituidas las recomendaciones precedentes, se puedan detectar precozmente complicaciones oftalmológicas de la prematuridad y secuelas de ROP con el seguimiento alejado, así como lograr una estimulación precoz para maximizar las capacidades visuales de los niños e incorporarlos a la escolaridad formal para permitir su pleno desarrollo intelectual e inclusión social y laboral futura. Debido a que respecto de este seguimiento no se encontraron evidencias suficientes como para sustentar recomendaciones de adecuada calidad, el ETI considera que es necesario elaborar recomendaciones al menos mediante un consenso basado en la opinión de expertos y en alguna evidencia local identificada.

4.1 Duración del seguimiento alejado

4.1.a En RN Prematuros con ROP severa, ¿Cuál es la efectividad / seguridad de diferente duración del seguimiento alejado para la reducción de incidencia de complicaciones y secuelas (retardo en el neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, su efecto en la inserción social y calidad de vida)?

La gran repercusión que puede tener la prematuridad sobre la función visual, obliga a prestar cuidadosa atención al desarrollo visual de estos niños y a un control prolongado. Si a esto se agrega que el niño ha presentado una ROP, estos controles deben intensificarse y prolongarse hasta la edad adulta.

Se deben detectar a tiempo complicaciones tales como miopía, anisometropía, astigmatismo, estrabismo, catarata, glaucoma, pliegues retinales, desgarros o desprendimiento de retina y déficit visual cerebral, que les son característicos y realizar el tratamiento de la ambliopía asociada a ellos.^{1,2,3}

Daños más sutiles de la función visual asociados a la prematuridad pueden ser especialmente difíciles de detectar clínicamente. Tales como disminución de la sensibilidad al contraste, pérdidas de campo visual y alteración en la visión de colores.

A pesar del tratamiento oportuno con láser, un 9 a 14% de los pacientes tratados por ROP evolucionan al desprendimiento de retina con ceguera.

A más largo plazo los resultados son aún más desalentadores, a los 6 años de edad, un 65% de los ojos tratados con Retinopatía tipo 1 en el estudio ETROP⁴ tienen una visión peor que 20/40. No son necesariamente ciegos, pero sólo un 35% tiene visión normal.

La mayoría de los niños con peso inferior a 1.500 g o una edad gestacional inferior a 32 semanas estarán incluidos en programas de seguimiento del que formarán parte evaluaciones oftalmológicas seriadas anuales o bianuales.

Cuando un pediatra de seguimiento o de atención primaria recibe por primera vez un paciente prematuro, debe solicitar la epicrisis de la unidad de cuidados intensivos de ese paciente, donde debe constar que se le realizó en tiempo y forma la pesquisa para ROP y si no se le realizó debe enviarlo a control por oftalmólogo competente.

Algunos de los signos que el pediatra puede detectar y que hagan pensar en una posible patología visual y pronta derivación al oftalmólogo son: lagrimeo intenso, reflejo rojo anormal, aumento del tamaño del ojo, falta de fijación ocular, movimientos amplios y en abanico, ausencia de reflejo óculo-palpebral, nistagmus.

Si el niño ha presentado ROP, se debe controlar que los padres cumplan con la consultas programadas por el oftalmólogo tratante y solicitar al mismo los resultados.⁵

CRITERIOS CONSIDERADOS POR EL ETI PARA FORMULAR LA RECOMENDACIÓN POR OPINIÓN DE EXPERTOS

1. Efecto de la duración del seguimiento alejado

El seguimiento oftalmológico prolongado permite detectar precozmente alteraciones propias de la prematuridad a las que pueden agregarse las secuelas de la Retinopatía del Prematuro que implican mayores riesgos. La detección por el pediatra de signos de alarma y la pronta derivación al oftalmólogo contribuyen a la prevención.

2. Otros beneficios y riesgos

No hay riesgos asociados al seguimiento alejado.

3. Valores y preferencias de los pacientes

Suele haber dificultades en que los padres comprendan la importancia del cumplimiento de los controles alejados, muchas veces debido a la falta de comunicación adecuada del equipo de salud o al no haberlos involucrado en el cuidado de los niños. La deserción suele ser alta en seguimientos a largo plazo.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

El ETI considera que no hay limitaciones en el sistema de salud para aplicar esta recomendación. Deben perfeccionarse los sistemas de recuperación de niños que no concurren a controles importantes.

4.1.a.1. Opinión de Expertos: duración del seguimiento alejado

□ *Se sugiere realizar los controles oftalmológicos de los niños prematuros a los 3, 6, 9 y 12 meses y, posteriormente una a dos veces por año de acuerdo a los hallazgos. En caso de niños tratados por ROP, se sugiere que estos controles continúen hasta la vida adulta*

Derivación a estimulación visual temprana (selección de pacientes y momento)

4.2.a En RN Prematuros con ROP severa ¿Cuál es la efectividad / seguridad de la selección de pacientes y el momento para la derivación a estimulación visual temprana para la rehabilitación de la ceguera y la prevención / reducción de incidencia de alteraciones del neuro-desarrollo, Trastornos de Aprendizaje y de inserción social, Mejoría de la Calidad de vida?

Toda patología que afecte la percepción visual compromete, en mayor o menor grado, el desarrollo de las aptitudes intelectuales y psicomotrices, interfiriendo en la comunicación, los primeros aprendizajes y el jugar. La falta de estímulos visuales y la incapacidad de imitación de movimientos llevan a que el desarrollo motor sea más lento. Hay un desfase en cuanto a la adquisición de los logros en comparación con los que tienen visión (sentarse, gatear, caminar).

La estimulación a edad temprana o intervención precoz tienen como objetivo básico que el niño confiera un significado a los estímulos visuales que recibe, de modo que pueda llegar a formar un proceso visual potenciado al máximo.

Con la rehabilitación y estimulación visual no se aumenta la capacidad visual sino que se adquieren mayores posibilidades de uso y aprovechamiento del resto de visión que permanece.

Para un niño con resto visual es importante enseñarle a ver a través de una serie de experiencias perceptivas (tacto, oído, olfato, etc.) que permitan que los estímulos lleguen al cerebro y creen imágenes visuales, las memorice y las asocie a otras, con el fin de ir construyendo su mundo.

El comienzo temprano de la rehabilitación visual es importante para lograr los mejores resultados. Cuanto más precoz es la derivación, el porcentaje de niños con buena evolución es mayor.⁶

Si el niño nace con discapacidad visual o la adquiere en la primera infancia, es necesario estimularlo para que logre las competencias de desarrollo motor, conocimiento de su esquema corporal, conceptos básicos de lateralidad y ubicación, etc., ya que en ellas se basará en su futuro la independencia para orientarse y moverse exitosamente.

Apropiarse de la habilidad de "gatear", arrastrarse hacia un objeto sonoro que le interese, girar su cabeza hacia un reflejo luminoso, son ejemplos de actos de orientación y movilidad independiente que debemos lograr en los bebés.

Desarrollar en los niños con discapacidad visual las capacidades y habilidades necesarias para realizar sus actividades de vida diaria puede convertirse en una ardua y prolongada tarea, sobre todo en los contextos en los que se desenvuelve (familiar, social y escolar).

Los servicios de baja visión tienen la función de elevar la calidad de vida de estos pacientes preservando y potencializando la visión remanente a través de la rehabilitación visual.⁷

CRITERIOS CONSIDERADOS POR EL ETI PARA FORMULAR LA RECOMENDACIÓN POR OPINIÓN DE EXPERTOS

1. Efecto de la estimulación visual temprana

El comienzo temprano, en los primeros meses de vida, de la rehabilitación visual es importante para lograr los mejores resultados

2. Otros beneficios y riesgos

No hay riesgos asociados a la estimulación visual temprana

3. Valores y preferencias de los pacientes

Los padres aceptan de buen grado esta recomendación.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

Suele haber dificultades en la derivación a estimulación visual temprana por escasez de este recurso humano y por desconocimiento de los equipos de salud de los lugares donde se brinda.

4.2.3.1. Opinión de Expertos: derivación a estimulación visual temprana

- *Se sugiere realizar la derivación a estimulación visual temprana lo más precozmente posible, desde los primeros meses de vida e incluso desde la internación neonatal a los niños que hayan presentado algún Grado de ROP.*

4.3. Derivación a educación especial para disminuidos visuales/ciegos (selección de pacientes y momento)

- 4.3.a En RN Prematuros con ROP severa ¿Cuál es la efectividad / seguridad de la selección de pacientes y el momento para la derivación a educación especial para la rehabilitación de la ceguera y la prevención / reducción de incidencia de alteraciones del neurodesarrollo, Trastornos de Aprendizaje y de inserción social, Mejoría de la Calidad de vida?

Todo niño ciego o disminuido visual tiene derecho a acceder a la educación formal en establecimientos adecuados y las características de los mismos dependerán:^{8,9}

- Del grado de remanente visual.
- De la presencia de otras patologías asociadas.
- De las características psico-sociales de cada familia.
- -De la oferta educativa de la comunidad de pertenencia.

Las ofertas educativas habituales, que comienza desde jardín maternal, preescolar, primario, secundario y terciario son:

Educación común: Pueden albergar también a un niño con discapacidad visual siempre que se hagan las adaptaciones que cada caso requiera. Niños con disminución visual leve se benefician de esta modalidad con tan solo adecuación del material de estudio (ampliación de textos, de mapas, aumento de la iluminación, etc.)

Educación especializada: Para los niños con patologías asociadas, además de ceguera o baja visión.

Educación Integrada: Muchos niños se benefician con esta modalidad educativa, van a las clases convencionales y reciben atención especializada por parte de una maestra integradora que adapta el material, asesora a los docentes, y la atención específica en contraturno: aprendizaje del sistema Braille, uso del bastón, estimulación visual, apoyo escolar, etc.

La falta de integración a la educación formal de un niño ciego o disminuido visual compromete su desarrollo integral como persona, su inserción social y laborar futura.

CRITERIOS CONSIDERADOS POR EL ETI PARA FORMULAR LA RECOMENDACIÓN POR OPINION DE EXPERTOS

1. Efecto de la derivación a educación especial

La derivación temprana a la educación (común y/o especial) de niños ciegos o disminuidos visuales es un derecho de los mismos. El ingreso tardío o inexistente compromete su desarrollo integral como persona, su inserción social y laborar futura.

2. Otros beneficios y riesgos

No hay riesgos asociados a la educación. Idealmente los niños con discapacidad leve, deben asistir a escuelas comunes, eventualmente con apoyo de maestras integradoras o completando su educación en escuelas especiales.

3. Valores y preferencias de los pacientes

Los padres aceptan de buen grado esta recomendación, aunque puede haber casos, asociados a características psicosociales de cada familia, en que no se cumple o se lo hace tardíamente. La asistencia de los niños a sistemas con doble escolaridad en distintas escuelas (común y especializada) exige un esfuerzo importante que en situaciones no puede ser asumido por las familias.

4. Aplicabilidad en función de las características del sistema de salud

Debe perfeccionarse la integración entre el sistema de salud y el de educación. Los equipos de salud generalmente no conocen adecuadamente las distintas ofertas educativas.

4.3.a.1. Opinión de Expertos: derivación a educación especial

- 0 *Se sugiere que los niños ciegos y/o disminuidos visuales sean integrados lo más precozmente posible a la educación formal, ya sea común, especial o integrada de acuerdo a las características de su discapacidad, de su familia y de la oferta educativa de su comunidad.*

Anexo Metodología General

Métodos

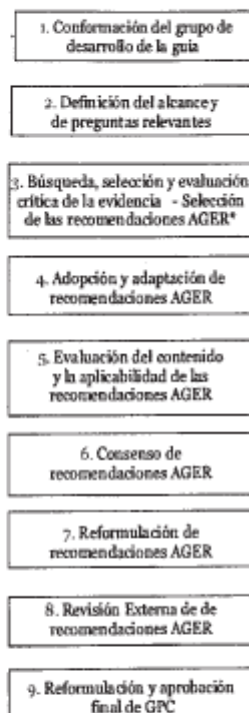
Esta GPC se elaboró a través de un proceso de adaptación de guías internacionales de elevada calidad, de acuerdo a los lineamientos contenidos en la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica, elaborada por el Ministerio de Salud de la Nación.ⁱ La metodología originalmente propuesta fue diseñada sobre la base de instrumentos propuestos por agencias y organizaciones nacionales e internacionales^{ii,iii,iv} y validada en experiencias previas realizadas en nuestro país.^{v,vi,vii}

El proceso de elaboración fue revisado y actualizado con el propósito de incrementar la adherencia a los estándares para la producción de guías propuestos por la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica (Guidelines International Network – GIN-) en el año 2012.^{viii} Para la valoración de la calidad de la evidencia se utilizó, además de la metodología AGREE y SIGN, la metodología GRADE.^{ix}

La evidencia para la adaptación fue extractada de la Guía de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento elaborada por el Colegio Real del Reino Unido (2008) y revisiones sistemáticas que cumplieron los criterios de selección establecidos sobre la base de la pertinencia y niveles de calidad metodológica. No se consideró la evidencia procedente de estudios primarios, a excepción de dos preguntas clínicas que fueron consideradas prioritarias por el ETI, y en las cuales se implementó un proceso de elaboración *de novo* basado en la búsqueda sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Los pasos para la adaptación de la GPC se detallan en el gráfico a continuación.

Gráfico 1. Diagrama de flujo del desarrollo de la Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la ROP.



Conformación de un grupo multidisciplinario

Se integró un equipo técnico interdisciplinario con expertos temáticos, expertos en metodología y profesionales potenciales usuarios de la GPC.

Definición del problema

El equipo técnico interdisciplinario (ETI) definió la patología abordada y describió la epidemiología, la evolución natural y el estado actual de la atención de la misma en la República Argentina.

Definición del alcance de la Guía de Práctica Clínica

El ETI definió el alcance de la GPC, mediante la descripción del objetivo general y de los objetivos específicos, la delimitación de la población destinataria, de los potenciales usuarios y de los aspectos de la atención abordados, y de la estimación de los beneficios sanitarios esperados.

Formulación de las preguntas clínicas

Cada pregunta clínica se formuló en base al esquema "Paciente-Problema / Intervención / Comparación / Resultado" (PICO_R).

Guías de Práctica Clínica: búsqueda y selección

La búsqueda de Guías se realizó mediante la metodología de Búsqueda por Componentes:^x

- bases de datos genéricas y meta buscadores
- registros y compiladores
- organismos productores.

En todos los casos se aplicó una estrategia de búsqueda específica para cada componente, en base a una serie de criterios de inclusión y de exclusión preestablecidos (Anexo metodológico A – Búsqueda y selección Evidencia).

Tabla 1. Criterios de elegibilidad, de inclusión y de exclusión para la selección de Guías de Práctica Clínica.

Criterio de elegibilidad

Documentos que tratan sobre la prevención, pesquisa, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro.

Criterio de inclusión (todos debían estar presentes para la inclusión del documento)

1. Documentos que contienen recomendaciones específicas para el diagnóstico, la categorización del riesgo y el tratamiento de la retinopatía del prematuro.
2. Documentos que contienen al menos uno de los siguientes términos en su título o en su resumen:
 - Español: "Guía", "Guía de Práctica Clínica", "Recomendaciones", "Consenso"
 - Inglés: "Guideline", "Clinical Practice Guideline", "Recommendations", "Consensus"
3. Documentos cuyo año de elaboración es igual o mayor que 2008.
4. El documento es una GPC basada en la evidencia: contiene niveles de evidencia y fuerza de la recomendación.
5. El documento está en idioma inglés, italiano, español, portugués o francés.

Criterios de exclusión (la presencia de uno o más de ellos fue suficiente para la exclusión del documento)

Documentos cuya versión completa no pudo ser recuperada

Revisiones narrativas de la literatura, estudios de prevalencia, observacionales o experimentales.

Las Guías de Práctica Clínica fueron seleccionadas en base a la pertinencia (grado de concordancia entre sus contenidos y las preguntas clínicas formuladas) y la calidad. La pertinencia fue evaluada por medio de un instrumento *ad hoc*, que

ponderó seis dominios diferentes [objetivo de la GPC, pacientes diana, ámbito de la atención médica, profesionales diana, intervenciones consideradas (prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación) y resultados esperados]. Se utilizó una escala de 0 a 2 (0 no pertinente, 1 pertinente y 2 muy pertinente). Las Guías con puntaje mayor de 6 fueron consideradas para la instancia de evaluación de calidad. La calidad fue evaluada mediante el instrumento AGREE II.⁶ Cada GPC fue evaluada en su calidad de manera independiente por dos miembros del equipo (metodólogos). La evaluación consistió en expresar el grado de acuerdo o de desacuerdo en relación a 23 ítems, ordenados en 6 dominios diferentes. Para tal fin cada evaluador aplicó una escala de 1 a 7 (1-2 = muy en desacuerdo, 3-4 = en desacuerdo, 5-6 = de acuerdo y 7 = muy de acuerdo) a cada ítem (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación de la calidad de las GPC: dominios e ítems del AGREE II.

- Dominio I: Alcance y objetivos
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).
 2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).
 3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.
- Dominio II: Participación de los implicados
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.
 5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).
 6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.
- Dominio III: Rigor en la elaboración
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
 8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.
 9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.
 10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.
 11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.
 12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.
 13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.
 14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.
- Dominio IV: Claridad y presentación
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.
 16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.
 17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.
- Dominio V: Aplicabilidad
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.

19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.

Dominio VI: Independencia editorial

22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.

Las puntuaciones estandarizadas para cada dominio fueron estimadas según la metodología establecida por la Colaboración AGREE. De acuerdo a puntajes estandarizados de cada dominio, la GPC evaluada se clasificó como:

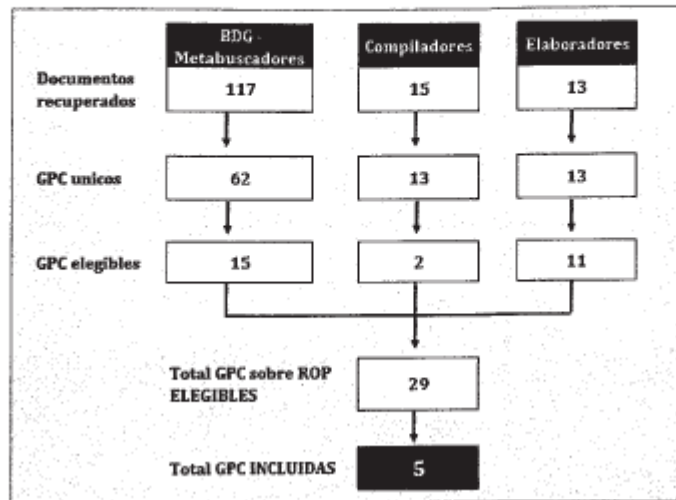
- Muy recomendable: $\geq 60\%$ en por lo menos 4 dominios
- Recomendable: $>30\%$ y $< 60\%$ en por lo menos 4 dominios
- No recomendable: $\leq 30\%$ en por lo menos 4 dominios.

Se consideró como criterio excluyente un puntaje estandarizado $\geq 60\%$ en el dominio rigor metodológico, ya que es el que garantiza la validez interna de las recomendaciones de la GPC.

Solamente aquellas Guías de Práctica Clínica pertinentes y con un estándar elevado de calidad fueron utilizadas como insumos para el proceso de adaptación.

La búsqueda realizada en las diferentes fuentes de datos arrojó un total de 29 Guías de Práctica Clínica elegibles, de las cuales, 5 cumplieron los criterios de inclusión. Todas estas guías fueron consideradas pertinentes, pero sólo una de ellas, fue calificada como muy recomendable (Anexo metodológico A – Búsqueda y selección Evidencia) y fue empleada como insumo del para el proceso de adaptación (Gráfico 2).ⁱⁱⁱ

Gráfico 2. Búsqueda y selección de Guías de Práctica Clínica. Diagrama de flujo.



Revisiones sistemáticas: búsqueda y selección

La búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) tuvo como objetivo evaluar el grado de actualización de las recomendaciones contenidas en las guía seleccionada e incorporar evidencia reciente que podría contribuir a responder las PC formuladas por el ETL. Se realizó en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, de Resúmenes de Revisiones sobre Efectos (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Pubmed, y Tripdatabase mediante una estrategia específica para cada base entre septiembre de 2012 a agosto de 2014. En todos los casos, se procuró que la estrategia resultara sensible de manera de identificar el mayor número posible de revisiones sobre el tema (Anexo metodológico A - Búsqueda y selección Evidencia).

Se definieron criterios de elegibilidad, de inclusión y de exclusión para identificar las RS potencialmente relevantes al alcance de la GPC (Tabla 3).

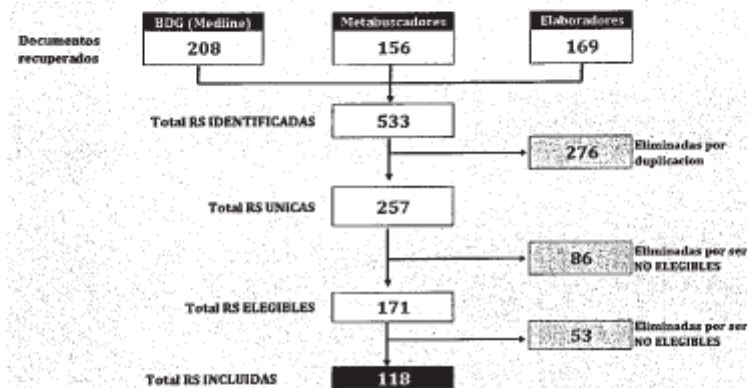
Tabla 3. Criterios de inclusión y de exclusión para la selección de revisiones sistemáticas.

Criterios de inclusión (todos debían estar presentes para la inclusión del documento)
Revisiones sistemáticas sobre la prevención, pesquisa, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro sin límite de año de publicación.
Criterios de exclusión (la presencia de uno o más de ellos fue suficiente para la exclusión del documento)
Documentos no disponibles en idioma español o inglés.
Documentos cuya versión completa no pudo ser recuperada.

Revisiones narrativas de la literatura, revisiones realizadas exclusivamente con estudios no aleatorizados, o consensos.
Documentos en los que la búsqueda bibliográfica era manifiestamente incompleta o no estaba especificada.

La búsqueda realizada en las diferentes fuentes de datos arrojó un total de 533 revisiones sistemáticas, de las cuales se eliminaron 276 documentos duplicados. De las restantes 257 RS, fueron consideradas elegibles 171. De este conjunto, 118 cumplieron los criterios de inclusión (Gráfico 3).

Gráfico 3. Búsqueda y selección de Revisiones Sistemáticas. Diagrama de flujo.



La pertinencia de las RS fue evaluada mediante un instrumento *ad hoc* (matriz de pertinencia), en el cual, cada una de las RS incluidas fue evaluada de manera independiente por dos revisores, de manera de valorar la medida en la que la RS era pertinente a una o más de las PC formuladas por el ETI. Los casos de disenso fueron resueltos por un tercer evaluador. Se consideraron pertinentes aquellas RS que contribuían a responder al menos una PC primaria.

La calidad de las RS fue evaluada mediante el instrumento propuesto por la Red Escocesa Intercolegiada de Guías [Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)].⁵⁰ Cada revisión sistemática fue evaluada en su calidad por un único miembro del equipo entrenado para tal fin y verificada por un metodólogo. Se desarrolló un base de datos y formulario de carga online (Google Drive), se elaboró un manual metodológico (Anexo metodológico B – Manual SIGN) y se realizó una prueba piloto con dos RS (una Cochrane y otra no Cochrane). A partir de los resultados de esta prueba, se realizó una devolución a los revisores y mediante un taller presencial, se estandarizaron los criterios de evaluación. La evaluación consistió en calificar la validez interna y el manejo de las potenciales fuentes de sesgo. La validez interna de la revisión sistemática fue evaluada en 5 dominios diferentes y mediante una escala de 1 a 6 (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluación de la validez interna de las revisiones sistemáticas.

Dominio I: Estructura general
¿La revisión se centra en una cuestión clara, apropiada y bien enfocada?
¿Se incluye un resumen bien estructurado?
¿Se definen claramente los criterios de inclusión y de exclusión?
Dominio II: Búsqueda bibliográfica
¿La búsqueda de la literatura es suficientemente rigurosa como para identificar todos los estudios relevantes?
¿Se reportan las bases de datos utilizadas?
¿Hay algún tipo de restricción en la búsqueda de información (temporal, por estado de la publicación, idioma)?
Dominio III: Calidad de los estudios
¿Se evalúa la calidad de los estudios?
¿Qué criterios de evaluación de calidad se establecen?
¿Se hace un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la calidad de los estudios?
Dominio IV: Método
¿Se incluye una descripción de la metodología seguida?
¿Se describe el proceso de extracción de datos?
¿Cómo se extraen los datos?
¿Qué datos se extraen?
¿Se describen las medidas del efecto?
¿Cómo se combinan los resultados?
¿Cómo se evalúa la heterogeneidad?
¿Se valora el efecto del sesgo de publicación?
Dominio V: Reporte de información para el control
¿Queda claro qué estudios se han incluido y cuáles se han excluido (y las razones para hacerlo)?
¿Se describen los estudios incluidos en la revisión?
¿Los estudios son suficientemente semejantes como para combinarlos?
¿Se ofrecen los datos suficientes como para poder calcular el tamaño del efecto?

Cada dominio fue globalmente calificado con una escala de 1 a 6:
6: Bien desarrollado
5: Adecuadamente desarrollado
4: Mal desarrollado
3: No se presta atención
2: No se describe
1: No se puede aplicar

El grado de minimización de las potenciales fuentes de sesgo fue calificado mediante una escala de 0 a 2 (0 = no se minimizaron, 1 = parcialmente minimizadas y 2 = adecuadamente minimizadas). En el caso de calificar 0 ó 1, se evaluó en qué medida las potenciales fuentes de sesgo afectaban los resultados de la revisión sistemática.

Se desarrollaron las siguientes *Reglas* de selección en base a calidad, mediante 2 filtros de aplicación secuencial:

1. Filtro inicial de eliminación por incumplimiento a nivel de Criterios
 - a. *Regla 1:* Si al menos en 1 Criterio el Evaluador y el Verificador coincidían en dar un puntaje Insuficiente o inferior se realizaba la **eliminación inicial**
 - b. *Regla 2:* Si en al menos 2 Criterios un Verificador daban un puntaje como insuficiente o menor se realizaba la **eliminación inicial**

- c. **Regla 3:** Si al menos en 1 Criterio, es solo uno de los 2 quien daba un puntaje Insuficiente o inferior, el Criterio fue sometido a un 2do Verificador y si este daba un puntaje como insuficiente o menor se realizaba la **eliminación inicial**

2. Filtro por modificación de puntos de corte a nivel de Score sumario:

- a. MUY RECOMENDADAS: RS con al menos 3 Criterios con puntaje > Aceptable (al menos 5) y 2 Criterios con puntaje de al menos Aceptable (al menos 4).

i. Punto de corte = 23

- b. RECOMENDADAS: RS con todos los Criterios con puntaje Aceptable

i. Punto de corte = 20

- c. NO RECOMENDADAS= Puntaje < a 21

3. Manejo de discordancia en Nivel de Recomendación

- a. Si del par Evaluador – Chequeador de una RS, uno solo NO RECOMIENDA

i. Fue sometido a un 2do Verificador para el desempate

Se consideró la calificación de cada Criterio al menos como Aceptable, después de aplicar las Reglas descritas, para ingresar al menos como RECOMENDADA según el nuevo punto de corte. Con el nuevo corte, todas las que no se ELIMINEN con el 1er Filtro, fueron al menos RECOMENDADAS.

Se utilizaron como insumo las revisiones sistemáticas que reunieron todas las siguientes características:

- no incluidas entre las referencias bibliográficas de la Guías de Práctica Clínica seleccionadas
- pertinentes
- resultaron, luego de la aplicación de las reglas precedentes, ser RECOMENDADAS o MUY RECOMENDADAS.

Fuentes de evidencia de Alta Calidad seleccionadas:

(Ver en Anexos los niveles de calidad en dominios AGREE de cada GPC)

GPC FUENTE: 1

GUIA 1: Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity.
Productor: British Association of Perinatal Medicine - Royal College of Paediatrics and Child Health (UK)
Pais de origen: Reino Unido
Fecha de revisión: 2008.
Población diana: neonatólogos, oftalmólogos.

Revisones Sistemáticas que actualizaron las GPC por Elaboración parcial: 43
(Ver en Anexos la selección por criterios de calidad y el listado de RS seleccionadas)

Otras fuentes de evidencia

Se empleó la evidencia proveniente del programa para la prevención y control de ROP como evidencia local para complementar la evidencia científica internacional, evaluar su aplicabilidad en el contexto local y/o para fundamentar puntos de buena práctica en ausencia de otro tipo de evidencia.

Síntesis de Evidencia

El método para sintetizar la evidencia dependió de la presencia y tipo de evidencia disponible para responder cada una de las PC formuladas (Tabla 5).

Tabla 5. Fuente y método de síntesis de la evidencia empleado para responder cada una de las PC troncales de la GPC.

PC Troncal	Fuente de Evidencia de alta calidad	Método de síntesis de la evidencia
PREVENCIÓN DE ROP		
En RN prematuros, ¿cuáles son los FR/FP que causan o aumentan /reducen la incidencia de ROP?	RS	GRADE
PESQUISA DE ROP		
¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la pesquisa de ROP para reducir la severidad de las secuelas y mejorar la calidad de vida?	GPC - RS	Adopción y adaptación de recomendaciones de la GPC fuente Actualización de la evidencia con RS
TRATAMIENTO DE ROP		
En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es la efectividad/seguridad del tratamiento indicado según criterios de severidad para la curación/remisión/ y/o reducción de la incidencia de complicaciones y secuelas por esta enfermedad?	GPC Estudios Primarios	Adopción y adaptación de recomendaciones de la GPC fuente Elaboración de novo - GRADE
SEGUIMIENTO DE ROP		
En RN Prematuros con ROP severa tratados, ¿Cuál es la efectividad / seguridad del seguimiento alejado y la rehabilitación para la reducción de incidencia de complicaciones y secuelas	NO se identificó	Elaboración de recomendaciones por opinión de expertos

(retardo en el neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, su efecto en la inserción social y calidad de vida) ?

Prevención de ROP

Las preguntas sobre prevención de la ROP fueron respondidas por *evidencia de RS de alta calidad*, que respondían las PC sobre cada uno de los aspectos de prevención considerados. En algunos casos, esta evidencia es DIRECTA (evidencia sobre el incremento o reducción del riesgo de ROP asociados a un tipo de factor, como por ejemplo, oxigenoterapia), y en otros casos, INDIRECTA (evidencia sobre el incremento o reducción del riesgo de un factor que incide en la frecuencia de ROP, como por ejemplo, higiene de manos para reducción de infecciones nosocomiales asociados a un mayor riesgo de ROP).

Para la síntesis y evaluación de la calidad de la evidencia contenida en cada una de las RS que reunió los criterios metodológicos del SIGN (+ ó ++), se empleó la metodología propuesta por GRADE (Anexos metodológicos 1 al 5, GRADE PC 1.1 a 1.5).

El GRADE valora la calidad de la evidencia sobre la base de los siguientes criterios:

xiii

- Limitaciones metodológicas de los estudios incluidos para estimar el efecto de la intervención en la incidencia de ROP que sobreestimen o subestimen el resultado (menor calidad en presencia de limitaciones);
- Consistencia entre los estudios (menor calidad en presencia de inconsistencia o heterogeneidad entre los resultados de los estudios incluidos para valorar ROP);
- Evidencia directa (cuando se comparan el efecto de dos practicas entre sí - "comparaciones cabeza a cabeza", por ejemplo, cuando se comparan dos drogas activas; la evidencia directa es considerada de mayor calidad) o indirecta (cuando se compara la practica con placebo; menor calidad de la evidencia);
- Precisión del estimador (menor calidad cuando la estimación es imprecisa, evidenciado esto, por ejemplo, en la amplitud de los intervalos de confianza o un número muy reducido de RN incluidos que redundan en un bajo poder estadístico);
- Presencia del sesgo de publicación (menor calidad en presencia de riesgo de este sesgo).

En función de la presencia de estos criterios, los expertos metodólogos categorizaron la calidad del cuerpo de evidencia sobre el efecto de la práctica en la incidencia de ROP según las categorías que se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Nivel de la evidencia según metodología GRADE

Nivel de evidencia	Simbología	Significado
ALTA	⊕⊕⊕⊕	Es poco probable que nueva investigación modifique nuestra confianza en la estimación del efecto.
MODERADA	⊕⊕⊕○	Es probable que nueva investigación tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y modifique su magnitud.
BAJA	⊕⊕○○	Es muy probable que nueva investigación tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y modifique su magnitud.
MUY BAJA	⊕○○○	Cualquier estimación es muy incierta

Pesquisa de ROP

Las preguntas sobre pesquisa de ROP se respondieron con evidencia contenida en la GPC fuente (recomendaciones A o B), por medio de la metodología de adaptación y adopción de recomendaciones detallada en la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Para facilitar la identificación, traducción, transcripción y análisis de las recomendaciones que respondían las PC sobre pesquisa se construyeron las Tablas de GPC y RS (TDG) correspondientes. Alguna de las preguntas sobre pesquisa fueron actualizadas con evidencia proveniente de RS recientes, que cumplieron los estándares de calidad.

Tratamiento de ROP

Las preguntas sobre tratamiento se respondieron con evidencia contenida en la GPC fuente (recomendaciones A o B), por medio de la metodología de adaptación y adopción de recomendaciones detallada en la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Para facilitar la identificación, traducción, transcripción y análisis de las recomendaciones que respondían las PC sobre tratamiento se construyeron las Tablas de GPC y RS (TDG) correspondientes. Una de las preguntas, relacionada al uso de Bevacizumab, se respondió por medio de la "elaboración de novo", a partir de evidencia aportada por ensayos clínicos de alta calidad (Anexo metodológico 6 - Elaboración de novo PC 3.3.a)

Seguimiento de ROP

Las preguntas sobre seguimiento de la ROP no pudieron ser respondidas con evidencia de alta calidad metodológica, ya que la guía fuente NO contiene recomendaciones A o B y tampoco se identificaron RS que contribuyeran a responder las PC planteadas por el ETI.

Teniendo en cuenta la relevancia que estas PC posee en los resultados a más largo plazo de los RN prematuros que presentan ROP, el ETI decidió elaborar un

conjunto de recomendaciones a partir de la opinión de expertos, las que se presentan en un capítulo independiente (Ver CAPITULO Seguimiento ROP).

Formulación de Recomendaciones

Independientemente del método empleado para valorar y sintetizar la evidencia, la formulación de las recomendaciones de los capítulos sobre prevención, pesquisa y tratamiento se realizó sobre la base de los 4 criterios propuestos por el GRADE.

Tabla 6. Criterios del GRADE empleados para la formulación de recomendaciones.

CRITERIOS	DESCRIPCION
BALANCE DE RIESGOS Y BENEFICIOS	Cuando este balance presenta una diferencia importante entre estos dos tipos de desenlaces, es más probable realizar una recomendación fuerte. En el caso de que el balance esté más equilibrado, lo más apropiado es formular una recomendación débil.
CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Depende de la medida en la que podemos confiar en la estimación del efecto para los desenlaces clave. Cuando la calidad es alta es más probable que se formule una recomendación fuerte y, al contrario, si la calidad es baja es más probable que se formule una débil. No obstante, existen situaciones que justifican una recomendación fuerte disponiendo únicamente de evidencia de calidad baja o muy baja.
APLICABILIDAD EN EL SISTEMA DE SALUD Y COSTOS *	El costo elevado disminuye la probabilidad de formular una recomendación fuerte a favor de una intervención; por el contrario, un coste bajo aumenta las probabilidades de formular una recomendación fuerte. Se consideran también otros factores, además del costo, que pueden afectar la aplicabilidad de la recomendación en el sistema de salud argentino, como por ejemplo, la organización y coordinación de los servicios, disponibilidad y calificación del recurso humano, recursos materiales, características de la población objetivo.

NOTA:

(**): Si bien el GRADE propone Costos, el ETI decidió considerar, además de costos otros aspectos que podrían afectar la aplicabilidad de la recomendación en el sistema de salud argentino, como por ejemplo, organización, recursos humanos y materiales.

A partir de esta valoración, el ETI definió la fuerza y dirección de la recomendación (Tabla 7). En la tabla 8 se explica el significado de la fuerza de la recomendación.

Tabla 7. Dirección y fuerza de la recomendación

		FUERZA DE LA RECOMENDACION	
		FUERTE	DEBIL
DIRECCION DE LA RECOMENDACION	A FAVOR	↑	↑
	EN CONTRA	↓	↓

Tabla 8. Fuerza de la recomendación

	Fuerza fuerte	Fuerza débil
Para los pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la

	intervención recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	acción recomendada pero un número importante de ellas no.
Para los profesionales sanitarios	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Se reconoce que diferentes opciones son apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Para los gestores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

Teniendo en cuenta el tipo de evidencia que sustenta cada recomendación, estas fueron categorizadas en:

- **Recomendaciones Basadas en evidencia:** se apoyan en evidencia directa de moderada o alta calidad sobre el efecto de un factor de riesgo/protector o de un tratamiento en la incidencia de ROP.
- **Recomendación Adoptada de la GPC:** recomendación que el ETI adopta de la GPC del Colegio Real (sin modificaciones). En este caso, se hace una equivalencia entre la clasificación de la evidencia y las recomendaciones propuestas por el SIGN y los considerados en GRADE. Las recomendaciones tipo A se traducen como recomendaciones fuertes y las tipo B, como débiles, salvo en algunos casos excepcionales donde el ETI identificase aspectos de beneficios dramáticos, preferencias de pacientes/familia o aplicabilidad, en los cuales una recomendación B podría ser considerada fuerte
- **Puntos de Buena Práctica Clínica:** recomendaciones elaboradas por el ETI a partir de:
 - a. Evidencia indirecta de moderada o alta calidad sobre el efecto de un factor de riesgo/protector o de un tratamiento en la incidencia de ROP;
 - b. Evidencia de efectividad o seguridad de la intervención en un resultado distinto a ROP. En el caso de algunas intervenciones, la ROP se considera como resultado secundario. En un número importante de estas intervenciones, no se encontró efecto alguno en la incidencia de ROP, pero sí en otros resultados de relevancia clínica, como mortalidad o enfermedad pulmonar. Dado que la búsqueda y análisis de la evidencia sólo considera RS que incluyeron ROP en sus resultados y ante la posibilidad de un sesgo de selección, el ETI decidió formular estas recomendaciones como **Puntos de Buena Práctica Clínica**.
 - c. Evidencia de baja calidad o evidencia local, provista a partir del registro de Programa ROP del Ministerio de Salud de la Nación.
- **Opinión de Expertos:** recomendaciones elaboradas a partir de la opinión de los integrantes del ETI.

Consenso final de Adaptación

• 1ra Ronda virtual

Una vez elaboradas las recomendaciones preliminares se aplicó la misma metodología a modo de validación realizada por los demás miembros del ETI. A partir de esta valoración, se estableció el grado de consenso respecto a la calidad de la evidencia, la dirección y la fuerza de la recomendación según se definió con el método GRADE. Se desarrolló y empleó nuevamente una base de datos y formulario de carga online (Google Drive).

Se realizó un análisis del grado de concordancia con las siguientes Reglas:

1. Se consideró que existía consenso entre los miembros del ETI cuando la cantidad de evaluaciones discordantes no superaba a la cantidad de evaluaciones concordantes. Si la calidad de la evidencia era baja o insuficiente o ausente pero se encontraban motivos para otorgar a la recomendación un grado Fuerte (Inconsistencia), la acción requerida fue justificar la decisión por consenso. Esto fue posible en los casos en que se disponía de evidencia de fuentes de alta calidad, como GPC o RS, aunque no en los Puntos de Buena Práctica, salvo excepciones bien justificadas.

2. Se consideró que existía disenso, cuando la cantidad de evaluaciones discordantes superaba a la cantidad de concordantes. En estas situaciones, la acción difirió según la magnitud de la discordancia.

- 2.1. Cuando ésta era mayor del 70% (aproximación a $\frac{2}{3}=66\%$) de los "votos", se consideró que existía ALTA discordancia. La acción requerida fue su resolución en una reunión de consenso donde se generó un registro de Justificación de decisión final consensuada. De igual modo, si la calidad de la evidencia era baja o insuficiente o ausente pero se encontraban motivos para otorgar a la recomendación un grado Fuerte, la acción requerida fue justificar con los mismos criterios que en el punto anterior.
- 2.2. Cuando ésta era menor del 70% (aproximación a $\frac{2}{3}=66\%$) de los "votos", se consideró que existía BAJA discordancia. La acción requerida fue mantener la recomendación tal como fuera propuesta en forma inicial y se procedía de igual forma cuando se considerara otorgar un grado fuerte con calidad de la evidencia baja, insuficiente o ausente, siendo la acción requerida la justificación.

3. Durante esta etapa, los evaluadores podían hacer comentarios acerca de barreras y/o facilitadores identificados, que serían insumos de información para considerar en la reunión de consenso.

4. A su vez estos aportes, así como los que surgieran de las interacciones de consenso y registro de justificaciones, fueron incluidos al pie de cada recomendación como **Notas de Aplicabilidad** para superar barreras en la adaptación local e implementación de la recomendación

- **Análisis del disenso**

A partir del análisis de la evaluación individual, se determinó el grado de discordancia y su distribución en el conjunto de recomendaciones (Ver Tabla 9) así como de las acciones requeridas para la reunión de consenso (Tabla 10)

Tabla 9. Distribución del grado de consenso - Ronda 1

FUERZA DE RECOMENDACION	CALIDAD DE EVIDENCIA	recomendaciones afectadas	% afectadas	% con Acciones Requeridas
SIN DISENSO	SIN INCONSISTENCIA	25	36%	0%
BAJO DISENSO	SIN INCONSISTENCIA	4	6%	
ALTO DISENSO	CON INCONSISTENCIA	20	29%	39%
ALTO DISENSO	SIN INCONSISTENCIA	7	10%	
BAJO DISENSO	CON INCONSISTENCIA	5	7%	19%
SIN DISENSO	CON INCONSISTENCIA	8	12%	
TOTAL RECOMENDACIONES		69	100%	58%

Tabla 10. Distribución de las acciones requeridas - Ronda 1

ACCION POST ANALISIS	recomendaciones afectadas	% afectadas
Nada	25	36%
Consenso y según resultado = Nota ETI justificación	20	29%
Nota ETI justificación	8	12%
Consenso	7	10%
Nota ETI justificación	5	7%
Nada	4	6%
TOTAL	69	100%

- **2da Ronda presencial**

En una reunión formal se debatieron y reevaluaron en forma conjunta las discordancias observadas y se consensuaron, tomándose las acciones explicitadas según fuera el tipo de acción requerida (no modificar, modificar la fuerza de la recomendación, establecer una justificación y elaborar Notas de Aplicabilidad).

A partir de los resultados alcanzados se realizaron, por parte del equipo de metodólogos, ajustes finales de acciones requeridas para incrementar la correlación entre la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia (Ver Tabla 11 a. a d.).

Tabla 11.a: Distribución de las acciones requeridas por Recomendación – Ronda 2

RECOMENDACIÓN	ACCION POST ANALISIS
1.1.a.1	Nada
1.1.b.1	Nada
1.1.b.2	Nada
1.1.c.1	Nada
1.1.d.1	Nada
1.1.d.2	Nada
1.1.d.3	Nada
1.1.d.4	Nada
1.1.e.1	Nada
1.1.e.2	Nada
1.1.e.3	Nada
1.2.a.4	Nada
1.2.a.5	Nada
1.3.b.1	Nada
1.3.b.3	Nada
1.4.a.1	Nada
1.4.a.2	Nada
1.4.a.4.2	Nada
1.4.a.5	Nada
1.5.a.2.1	Nada
2.1.a.1	Nada
2.2.a.1.1	Nada
2.2.a.1.2	Nada
2.2.a.2.1	Nada
2.2.a.3.1	Nada
2.2.a.4.1	Nada
2.3.a.2.1	Nada
2.3.a.2.2	Nada
2.4.b.2.2	Nada
3.1.a.1	Nada
3.2.a.1	Nada
3.3.a.1	Nada
3.3.a.2	Nada
1.4.a.4.1	Nada
3.1.a.2	Nada

Tabla 11.b: Distribución de las acciones requeridas por Recomendación – Ronda 2

RECOMENDACION	ACCION POST ANALISIS
1.2.a.1	Ampliar justificacion
1.3.b.2	Ampliar justificacion
1.3.c.1	Ampliar justificacion
1.4.a.3	Ampliar justificacion
1.5.a.1.1	Ampliar justificacion
1.7.a.2	Ampliar justificacion
1.7.a.3	Ampliar justificacion
2.4.b.1	Ampliar justificacion

Tabla 11.c: Distribución de las acciones requeridas por Recomendación – Ronda 2

RECOMENDACIÓN	ACCION POST ANALISIS
1.2.a.2	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.2.a.3	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.3.a.1	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.3.a.2	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.3.a.3	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.3.a.4	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.1.2	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.1.3	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.2.2	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.2.3	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.2.4	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.6.a.1.1	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.7.a.1	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
2.2.a.2.2	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
2.3.a.1.1	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
2.3.a.1.2	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
2.3.a.2.3	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.1.a.3	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.1.a.4	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.1.a.6	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.2.a.2	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.2.a.3	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.2.a.4	Debería ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementación y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)

Tabla 11.d: Distribución de las acciones requeridas por Recomendación – Ronda 2

2.4.a.1	calidad moderada grado debi que basado en la evidencia una PBP sin base en el de mod/alta calidad pueda ser fuerte
2.4.b.2.1	calidad alta grado debi que deberia ser fuerte

- **3ra Ronda virtual**

En una última instancia se consensuaron los ajustes propuestos, mediante su consideración por cada evaluador en forma individual en consulta vía correo electrónico.

De esta forma, finalizado el proceso iterativo de consenso formal, se obtuvo el conjunto final de recomendaciones de cada una de las categorías establecidas en el apartado de Formulación, que se plasmaron en un documento preliminar, que fue presentado en la 13ª Jornada Nacional de ROP, en septiembre 2014, en Buenos Aires, donde se reunieron 300 "Referentes ROP" (neonatólogos, oftalmólogos y enfermeros), considerados usuarios, a los que se entregó un CD con dicho documento.

- **Evaluación de la aplicabilidad por usuarios**

Se envió un instructivo y se solicitó a los usuarios a responder a través de un formulario de carga online (Google Drive) sobre Barreras y Facilitadores para la aplicabilidad de la Guía, entre octubre a diciembre de 2014.

Se recibieron 35 respuestas de todo el país y de todas las profesiones, que fueron analizadas y muchas de ellas incorporadas al documento.

- **Evaluación externa**

Se envió en octubre 2014 el documento preliminar e instructivo, a 5 expertos en la materia, dos extranjeros y tres argentinos, de distintas profesiones, solicitando la evaluación de la Guía de forma independiente, opinando sobre la calidad de la evidencia, el grado de recomendación y las barreras a la aplicabilidad, con declaración de conflictos de interés.

Hasta enero 2015 se recibieron las respuestas y los comentarios se incluyeron en el documento. No hubo conflictos de interés declarados.

- **Evaluación metodológica**

En diciembre 2014 se presentó el documento el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica del Ministerio de Salud, con el objetivo de su análisis y posterior aprobación por dicho Programa.

Fue evaluado por dos metodólogas que además lo remitieron en consulta para analizar metodología GRADE.

Finalmente se analizaron todas las propuestas, incorporando correcciones para llegar al documento final.

Bibliografía metodológica

¹ Guía para la adaptación de Guías de Práctica Clínica. Resolución Ministerial 805/2008

² Etxebarria A, Rotaache R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M, et al. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe nº: Osteba D-05-03. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d_05-03_adaptacion_guia_asma.pdf

³ National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE- Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>

⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN - Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/>

⁵ De Luca M, Esandi ME, Chapman E, Schapochnik N, Otheguy L, Bernsztein R, Andina E, Ortiz, Z. Adaptación de guías de práctica clínica: Validación de un método a partir de la producción de guías para la atención de la anemia ferropénica en niños y embarazadas. Boletín de la Academia Nacional de Medicina; Noviembre 2007.

⁶ Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 Para el Primer Nivel de Atención. Ministerio de Salud de la Nación. Academia Nacional de Medicina 2009. Accedido el 18/10/2011 en: http://www.fad.org.ar/fad/images/fad/archivos/guia_practica_tipo_ii.pdf

⁷ Sociedad Argentina de Emergencias. Guía de Práctica Clínica para el Manejo del Asma Agudo en Emergencias (2012).

⁸ Qaseem A y col. Guideline International Network: Towards international standards for Clinical Practice Guidelines. Ann Intern Med. 2012; 156: 525-531. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1103747>

⁹ GRADE working group. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/> (último acceso: septiembre 2014).

¹⁰ Gutiérrez Ibarlucea I; González Guitián C. ¿Cómo localizar GPC? Guías Clínicas 2005; 5 Suplem 1:2.

¹¹ The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation. Disponible en: <http://www.agreetrust.org/index.htm>.

¹² Royal College of Ophthalmologists. Royal College of Paediatrics and Child Health. UK retinopathy of Prematurity Guideline. May 2008

¹³ Guyatt G y col. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995-998.

**ANEXO METODOLOGICO A
BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA**

Estrategia de búsqueda de GPC

Metodología de Búsqueda y Selección de GPC

La búsqueda de GPC se organizó en 3 componentes:

1. Bases de datos genéricas y meta-buscadores: En la tabla 1 se presentan cada una de las bases de datos y meta-buscadores incluidos en la búsqueda, los resultados y cantidad de GPC identificadas.

Tabla 1. Búsqueda en bases de datos y meta-buscadores

Alcance	Institución	Sigla	Estrategia Búsqueda	Resultados Búsqueda	Cantidad documentos únicos, actualizados*	Cantidad GPC elegibles**
Internacional	Medline	PubMed	#1: "Retinopathy of Prematurity" [Mesh] #2: "Retinopathy of Prematurity" [txt] #3: "practice guideline[pt] OR guidelines[mh] OR practice guidelines[mh] OR guideline*[ti] OR protocols[mh] OR consensus development conferences[MESH] OR recommend*[ti] OR consensus[ti] OR (clinical[ti] AND protocol*[ti]) OR (medical[ti] AND protocol*[ti]) #4: (#1 OR #2) AND #3	15	3	2
Internacional	Biblioteca Virtual de Salud	BVS	#1: "Retinopathy of Prematurity" OR "Retinopatía de la Prematuridad" OR "Retinopatía da Prematuridade" > guideline	15	5	3
Internacional	Tripdatabase	Tripdatabase	#1: ("retinopathy of prematurity") Filtro CPG	19	8	2
Internacional	Eyes on Evidence		#1: "Retinopathy" AND "Prematurity"	51	43	6
Internacional	Pubgile		#1: "Retinopathy" AND "Prematurity"	17	3	2
TOTAL				117	62	15

Nota: *Documento Único: Incluye documentos no identificados en otras bases de datos, registros, o compiladores y/o que constituyen la versión más actualizada de una GPC (se excluyen versiones de GPC previas, por considerarse desactualizadas); ** Elegible: toda guía o documento que contiene recomendaciones sobre retinopatía del prematuro.

2. Registros y compiladores: en la tabla 2, se presentan los resultados de los registros y compiladores incluidos en la búsqueda, los resultados y cantidad de GPC identificadas en cada caso.

Tabla 2. Búsqueda en compiladores y registros

País	Institución	Sigla	Estrategia Búsqueda	Resultado Búsqueda	Cantidad índices actualizados*	Cantidad GPC Elegibles
Canadá	CMA Infobase	CMA	retinopathy - prematurity	8	8	0
España	Guía Salud	GuíaSalud	retinopathy - prematurity	0	0	0
Internacional	Guidelines International Network	GIN	retinopathy - prematurity	3	1	1
USA	National Guidelines ClearingHouse	NGCH	retinopathy - prematurity	4	4	1
Australia	Clinical Guidelines of The Medical Journal of Australia	eMJA	Busqueda manual	0	0	0
TOTAL				15	13	2

3. Búsqueda en organismos elaboradores: en la tabla 3 se presentan los sitios Web de los organismos elaboradores que fueron incluidos en la búsqueda, así como la cantidad de GPC identificadas.

Tabla 3. Búsqueda en organismos elaboradores*

Organismo elaborador	Resultados búsqueda	Cantidad GPC elegibles
SIGN	0	0
NICE	0	0
ICSI	0	0
NZG	0	0
International Association for Maternal and Neonatal Health (IAMANEH)	1	1
All India Institute of Medical Sciences- WHO Collaborating Centre - AIIMS Protocols -	1	1
National Neonatology Forum	1	1
Asociacion Española de Pediatría	1	1
Canadian Pediatric Society	1	0
National Women's Health at Auckland City Hospital	1	1
The Association for retinopathy of prematurity and related diseases	0	0
The family practice notebook	1	1
Iowa Neonatology Handbook	0	0
Neonatal Handbook	1	1
International Association for Maternal and Neonatal Health (IAMANEH)	1	0
Royal Prince Alfred Hospital	1	1
University of California San Francisco	0	0
The Royal Women's Hospital Clinical Practice Guidelines	0	0
King Edward Memorial Hospital -Neonatology Clinical Care Unit (Australia)	0	0
The Royal Children Hospital Melbourne (Australia)	0	0
Staffordshire, Shropshire and Black Country Newborn Network	1	1
Ministerio de Salud de Chile	1	1
TOTAL		12
		10

Nota: se realiza la búsqueda en los sitios Web de instituciones productoras de GPC y de instituciones relacionadas a la atención materno - neonatal que desarrollan guías.

A partir de la búsqueda combinada en los tres componentes, se recuperaron 144 documentos. Luego de la consolidación de los resultados, la eliminación de los registros duplicados y de las

versiones previas de GPC, se constituyó un listado de 87 documentos. De estos, 27 cumplieron los criterios de elegibilidad.

Selección de GPC (n = 5) sobre la base de criterios de inclusión y exclusión

Dos miembros del ETI evaluaron cada documento de manera independiente con el fin de identificar aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. Los casos de disenso los resolvió un tercer evaluador.

De los 28 documentos, solo 5 cumplieron los criterios de inclusión; 23 fueron eliminados por las razones que se presentan en la tabla 4 (la suma total de los motivos de eliminación es mayor a 23 porque algunos documentos no cumplían más de un criterio).

Tabla 4. Razones por las que se eliminaron 23 documentos (búsqueda GPC)

Motivos de eliminación	Cantidad GPC
No localizable	1
No contiene recomendaciones explícitas	7
No contiene palabras claves que identifican a una GPC	7
Fecha de elaboración mayor a 5 años desde el 2012*	6
No es una GPC basada en la evidencia (no posee niveles de evidencia ni graduación de las recomendaciones)	19
Idioma distinto a inglés, español italiano, francés, portugués	2

Nota: (*) fecha de inicio del proceso de adaptación

Metodología de Búsqueda de RS

Se realizó la búsqueda en MEDLINE, en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y en Biblioteca Virtual de Salud /BVS (Tabla 6)

Tabla 6. Metodología de búsqueda de RS

Alcance	Institución	Sigla	Estrategia búsqueda	Resultados	RS selec.
Internacional	Medline	Pubmed	("Retinopathy of Prematurity"[Mesh]) OR ("Retinopathy of Prematurity") AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]))	208	17
Internacional	Tripdatabase	Trip	("retinopathy of prematurity") Filtro: revisión sistemática	156	0
Internacional	Colaboración Cochrane	Cochrane Systematic Reviews	retinopathy AND (premature birth OR preterm OR premature delivery OR prematurity)	158	93
		DARE		11	7
Internacional (incluye Latinoamericana)	Biblioteca Virtual de Salud	BVS	"Retinopathy of Prematurity" OR "Retinopatía de la Prematuridad" OR "Retinopatía da Prematuridade"	44	0

Selección de Fuentes de evidencia (GPC y RS)

Tabla 6. Listado de GPC pertinentes

Título	Organismo Elaborador
Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines (2009)	Comisión de Estándares de la Asociación Española de Perinatología (España)
Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity (2008)	British Association of Perinatal Medicine - Royal College of Paediatrics and Child Health (UK)
Best evidence statement (BEST). Screening for retinopathy of prematurity (ROP) (2007)	Agency for Healthcare and Research and Quality (USA)
Retinopathy of Prematurity in the National Neonatology Forum (2010)	National Neonatology Forum (India)
Detección, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro. MEXICO Secretaría de Salud, 2009.	MEXICO Secretaría de Salud, 2009.

Evaluación de la calidad de las GPC pertinentes (n = 5)

Se evaluó la calidad de las 5 GPC pertinentes por medio del instrumento AGREE. Cada una de las guías fue evaluada por 2 observadores independientes, quienes tenían amplia experiencia en el uso del instrumento.

Sobre la base de los resultados de la evaluación y considerando al dominio "Rigor" como variable principal, se elaboró un ranking de GPC. Se decidió emplear como insumo del proceso de adaptación a la guía del Colegio Real del Reino Unido. Se resaltan aquellos dominios cuya evaluación superó el estándar establecido de 60%.

Tabla 7. Resultados de la evaluación del AGREE de las GPC seleccionadas

PUNTAJES ESTANDARIZADOS	ALCANCE Y OBJETIVOS	PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS	RIGOR EN LA ELABORACIÓN	CLARIDAD Y PRESENTACIÓN	APLICABILIDAD	INDEPENDENCIA EDITORIAL
Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity. Royal College (2009)	69%	75%	60%	94%	63%	42%
Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. Conde y col. (2009) ESPAÑA	28%	14%	7%	61%	4%	0%
Screening for Retinopathy of Prematurity (ROP). Cincinnati (2008) USA	28%	14%	13%	64%	23%	0%
Evidence Based Clinical Practice Guidelines. National Neonatology Forum. India (2010). Retinopathy of Prematurity (pág. 253) INDIA	22%	11%	18%	44%	8%	13%
Detección, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro. MEXICO Secretaría de Salud, 2009.	89%	36%	41%	61%	17%	58%

Ref: Puntajes estandarizados 60%; 0 % y 60%

Selección de RS (n=118) sobre la base de criterios de inclusión y exclusión, criterios de pertinencia y calidad metodológica

Del resultado crudo total se obtuvieron 533 documentos, de los cuales se eliminaron repetidos, quedando 257 documentos únicos (se priorizó la selección de la fuente Cochrane en los duplicados con otras fuentes). De los mismos fueron elegibles 171 de los que quedaron 118. Por lo tanto 416 documentos fueron eliminados por las razones que se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Razones por las que se eliminaron 416 documentos (de búsqueda RS)

Motivos de eliminación	Cantidad Documentos
Repetidos	276
No elegibles	86
Sin texto completo disponible	7
Es un protocolo	1
Cumplimiento de CI	
No es una RS	21
No aborda aspectos clínicos de ROP	22
Ni es RS ni aborda ROP	3

Se verificó que ninguna de las RS estaban contempladas en las GPC seleccionadas. Metodólogos del ETI fueron distribuidos por pares y de manera independiente evaluaron cada documento con el fin de identificar aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y pertinencia.

De las RS altamente pertinentes seleccionadas (n=65), se obtuvieron documentos de texto completo cuya calidad fue evaluada por revisores mediante el instrumento del SIGN ya descrito y adjunto en material digital.

En el Gráfico 1 se presentan los resultados del desglose efectuado hasta obtener 42 RS de alta calidad metodológica para ser incluidas en el proceso de adaptación de las recomendaciones.

Gráfico 1: Resultados del proceso de selección de RS en base a evaluación de calidad

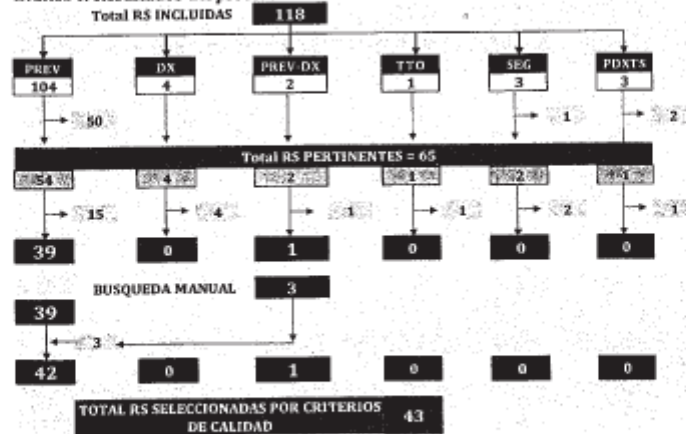


Tabla 9: Listado de RS seleccionadas por calidad

ID RS	CITA
9	Tan A; Schulze A A; O'Donnell CPF; Davis PG Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2005
14	Segeer Nadine; Soll Roger, Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
18	Shah Prakeshkumar S; Kaufman DA, Antistaphylococcal immunoglobulins to prevent staphylococcal infection in very low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
30	Ho JJ; Subramaniam P; Henderson-Smart DJ; Davis Peter G. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2002
36	Morag Iris; Ohlsson Arne, Cycled light in the intensive care unit for preterm and low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
39	Soghier LM; Brion LP Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2006
45	Symington A J; Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2006
46	De Paoli AG; Davis PG; Faber B; Morley CJ, Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2008
58	Ohlsson A; Aher SM Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
61	Simmer K; Rao SC, Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2005
68	Ho J, J; Henderson-Smart DJ; Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2002
74	Aher SM; Ohlsson A Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
79	Smithers LG; Gibson RA; McPhee A; Makrides M, Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials (Structured abstract) SO: American Journal of Clinical Nutrition YR: 2008
82	Rabe H.; Diaz-Rossello JL; Duley L; Dowswell T Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
83	Cools F; Henderson-Smart DJ; Offringa M; Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
97	Wilkinson D; Andersen C; O'Donnell CPF; De Paoli AG High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011

ID RS	CITA
98	Chen ML; Guo L; Smith LE; Dammann CE; Dammann O. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis (Structured abstract) SO: Pediatrics YR: 2010
103	Ohlsson A; Shah SS, Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
105	Ohlsson Arne; Walla Rajneesh; Shah Sachin S, Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2010
112	Barrington KJ; Finer N Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2010
113	Shah SS; Ohlsson A; Halliday HL; Shah VS, Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
114	Shah SS; Ohlsson A; Halliday HL; Shah VS, Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
121	Sinclair John C; Bottino Marcela; Cowett Richard M, Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
131	Aher SM; Ohlsson A Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
137	Whyte Robin; Kirpalani Haresh, Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
155	Soll R; Özek E Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
168	Pammi M; Abrams SA, Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
186	Pritchard MA; Flenady V; Woodgate PG, Preoxygenation for tracheal suctioning in intubated, ventilated newborn infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2001
191	Herrera CM.; Holberton JR; Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2007
197	Fowlie PW; Davis PG; McGuire W Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2010
213	Rojas-Reyes MX; Morley CJ; Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
220	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 SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
223	Askie L, M; Henderson-Smart DJ; Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
230	Darlow BA; Austin N Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2003

ID RS	CITA
235	Stevens Bonnie; Yamada Janet; Ohlsson A Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2010
238	Lloyd J; Askie LM; Smith J; Tarnow-Mordi WO. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2003
241	Malviya MN; Ohlsson A; Shah SS, Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2008
262	Darlow BA; Graham P J, Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
266	Brion LP; Bell EF; Raghuvver TS, Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2003
316	Roberts D, Dalziel S 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.
M1	Brownfoot FC, Gagliardi DJ, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub3
M2	Gould DJ, Moralejo D, Drey N, Chudleigh JH. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD005186. DOI: 10.1002/14651858.CD005186.pub3.
M3	Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub3



**MANUAL PARA LA EVALUACION
DE LA CALIDAD DE
REVISIONES SISTEMÁTICAS
MÉTODO SIGN**

**Mario De Luca
María Eugenia Esandi**

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, BUENOS AIRES
Instituto de Investigaciones Epidemiológicas

-2013-

¿Cómo y por qué evaluar la calidad de las Revisiones Sistemáticas?

Las revisiones sistemáticas (RS) constituyen un insumo clave para el proceso de adaptación de una guía de práctica clínica: no solo permiten actualizar las recomendaciones contenidas en la/s guía/s fuente seleccionadas sino también, formular nuevas recomendaciones a partir de los resultados de la revisión.

Las RS cuya calidad se evalúa son aquellas que cumplen los criterios de inclusión y son pertinentes al alcance de la GPC en desarrollo. Las RS que cumplen estos criterios, pero han sido incluidas como fuente de evidencia en la guía seleccionada para la adaptación no se evalúan.¹

Solo se incluirán en el proceso de adaptación aquellas RS que cumplan con los criterios de calidad establecidos (RS de elevada calidad y de calidad aceptable).

En el marco de este proceso de adaptación, se empleara la metodología e instrumentos propuestos por el **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**.

EVALUACION DE LAS RS: INSTRUMENTO DEL "SIGN"

La valoración global de la calidad de la RS se realizará en forma cuantitativa y cualitativa.

Evaluación Cuantitativa: Se realiza y consigna en la **SECCION 1** del instrumento. Los resultados de esta evaluación se emplearan para definir si la RS cumple o no los criterios de calidad suficientes para ser incluida en el proceso de adaptación.

Evaluación Cualitativa: Se desarrolla en la **SECCION 2**. Sus resultados se emplean para profundizar sobre aspectos de la RS que afectan o no su calidad. En esta sección se consignan también las observaciones de los evaluadores que mejoren la interpretación y pertinencia de las conclusiones de la RS.

¹ Se considera que la calidad de estas RS ha sido ya evaluada por el grupo que desarrollo la GPC empleada como insumo de la adaptación.

SECCION 1

Para la evaluación de la calidad de la RS, los evaluadores analizan 5 Criterios relacionados con la metodología con la que se realizó la RS:

- 1.1. La RS responde a una cuestión clara y bien enfocada.
- 1.2. La búsqueda de la literatura es lo suficientemente rigurosa como para identificar todos los estudios relevantes.
- 1.3. Valoración de la metodología empleada para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la RS.
- 1.4. Valoración de la metodología empleada para el análisis y síntesis de los resultados de los estudios incluidos.
- 1.5. Valoración de la metodología de análisis de la heterogeneidad.

A nivel de cada Criterio se explicitan **aspectos** específicos que los conforman y que representan atributos de calidad esenciales a valorar (ver *Preguntas Orientadoras* luego)
El grado de cumplimiento de cada uno de estos criterios, se evalúa por medio de una escala de 6 puntos (1 menor puntaje posible-6 mayor puntaje posible).

Tabla de Ponderación de Criterios de Calidad metodológica de la RS (adaptada de SIGN)

NIVEL DE DESARROLLO DEL CRITERIO	DEFINICION	PUNTAJE
Excelente desarrollo	Cumple EN FORMA SUPERADORA (en mayor medida que lo requerido) todos los aspectos considerados por el criterio	6
Muy buen desarrollo	Cumple EN FORMA COMPLETA la totalidad de los aspectos considerados en el criterio	5
Aceptable desarrollo	Cumple EN FORMA PARCIAL PERO ACEPTABLE con la totalidad o mayoría de los aspectos considerados en el criterio	4
Insuficiente desarrollo	Cumple en forma TOTAL O PARCIAL PERO INSUFICIENTE la totalidad o mayoría de los aspectos considerados en el criterio	3
Inadecuado desarrollo	Si bien se reporta información en alguno o en la totalidad de los aspectos considerados en el criterio, no es posible interpretar de forma adecuada y consistente su cumplimiento (información confusa, deficiente, inapropiada, contradictoria, etc.)	2
Sin desarrollo	No existe información disponible para la valoración de los aspectos contemplados en el criterio	1

4 | GUIA PARA LA EVALUACION DE CALIDAD DE RS

¿Cómo establecer el puntaje de cada criterio?

Preguntas Orientadoras: El instrumento incluye una serie de preguntas relacionadas con los diferentes aspectos que conforman cada criterio y que orientan al evaluador al momento de valorar si la RS cumple o no con el criterio y asignar el puntaje.

Para definir el puntaje final de cada criterio, el evaluador considerara:

1. En qué medida se cumple cada una de las preguntas orientadoras sobre los aspectos del correspondiente criterio (*Grado de cumplimiento de las preguntas orientadoras del criterio*)
2. La cantidad de preguntas orientadoras (aspectos) que cumple la revisión (*Cantidad de preguntas del criterio que se responden satisfactoriamente*).

Es importante tener en cuenta que estas preguntas tienen un **carácter solo orientador**. Buscan explicitar aquellos aspectos de la metodología que deben ser considerados al momento de valorar el criterio, pero no agotan en sí la valoración subjetiva final del juicio crítico e interpretativo del evaluador al asignar la ponderación correspondiente a cada criterio evaluado. Esto es, no operan como una "Receta de Cocina".

Instrumento de Evaluación de Calidad metodológica de RS (Adaptado de SIGN)

SECCION I - Evaluación CUANTITATIVA de la RS		ESCALA
CRITERIO	ASPECTOS A VALORAR	
1.1	<p>La revisión se centra en una cuestión clara, apropiada y bien enfocada.</p> <p><i>Preguntas orientadoras</i> ¿Se incluye un resumen bien estructurado? ¿Los criterios de inclusión/exclusión están bien definidos?</p>	<p>Excelente desarrollo</p> <p>Muy Buen desarrollo</p> <p>Desarrollo Aceptable</p> <p>Desarrollo Insuficiente</p> <p>Desarrollado Inadecuado</p> <p>Sin desarrollo</p>
1.2	<p>La búsqueda de la literatura es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes.</p> <p><i>Preguntas orientadoras</i> ¿Qué bases de datos se usan? ¿Hay algún tipo de restricción en la búsqueda de información? Temporal Estado de la Publicación Idioma</p>	<p>Excelente desarrollo</p> <p>Muy Buen desarrollo</p> <p>Aceptable desarrollo</p> <p>Insuficiente desarrollo</p> <p>Inadecuado desarrollado</p> <p>Sin desarrollo</p>
1.3	<p>Se evalúa la calidad de los estudios</p> <p><i>Preguntas orientadoras</i> ¿Qué criterios se establecen? ¿Se hace un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la calidad de los estudios?</p>	<p>Excelente desarrollo</p> <p>Muy Buen desarrollo</p> <p>Desarrollo Aceptable</p> <p>Desarrollo Insuficiente</p> <p>Desarrollado Inadecuado</p> <p>Sin desarrollo</p>

6 | GUIA PARA LA EVALUACION DE CALIDAD DE RS

CRITERIO		ASPECTOS A VALORAR	ESCALA
1.4	<p>Se incluye una descripción de la metodología seguida.</p> <p><i>Preguntas orientadoras</i></p> <p>¿Se describe el proceso de extracción de datos?</p> <p>¿Cómo se realiza?</p> <p>¿Qué datos se extraen?</p> <p>¿Se describen las medidas del efecto?</p> <p>¿Cómo se combinan los resultados?</p> <p>¿Cómo se evalúa la heterogeneidad?</p> <p>¿Se valora el efecto del sesgo de publicación?</p>	<p>Excelente desarrollo</p> <p>Muy Buen desarrollo</p> <p>Desarrollo Aceptable</p> <p>Desarrollo Insuficiente</p> <p>Desarrollado Inadecuado</p> <p>Sin desarrollo</p>	
1.5	<p>Existen suficientes similitudes entre los estudios seleccionados como para hacer razonable la combinación de los mismos.</p> <p><i>Preguntas orientadoras</i></p> <p>¿Queda claro qué estudios se han incluido y cuáles se han excluido (y las razones para hacerlo)?</p> <p>¿Se describen los estudios incluidos en la revisión?</p> <p>¿Los estudios son suficientemente semejantes como para combinarlos?</p> <p>¿Se ofrecen los datos suficientes para poder calcular el tamaño del efecto?</p>	<p>Excelente desarrollo</p> <p>Muy Buen desarrollo</p> <p>Desarrollo Aceptable</p> <p>Desarrollo Insuficiente</p> <p>Desarrollado Inadecuado</p> <p>Sin desarrollo</p>	
SECCION II - Evaluación CUALITATIVA de la RS			
2.1	<p>¿En qué medida se minimiza el sesgo (+/+/-)?</p>		
2.2	<p>En caso de + o de -, ¿en qué medida afectan las fuentes de sesgo a los resultados de la revisión?</p>		

Información aclaratoria para la valoración de cada criterio

CRITERIO 1.1:

EL ESTUDIO RESPONDE A UNA CUESTION CLARA Y BIEN ENFOCADA

1.1	<p>La revisión se centra en una cuestión clara, apropiada y bien enfocada.</p> <p>Preguntas orientadoras: ¿Se incluye un resumen bien estructurado? ¿Las críticas de inclusión/exclusión están bien definidas?</p>	Excelente desarrollo	
		Muy buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollo de los datos	
		Sin desarrollo	

Aclaración: A menos que se aborde una pregunta clara y bien definida y esto se exprese en el reporte de la revisión, será difícil evaluar cuan adecuadamente se cumplen los objetivos o cuan relevante es la pregunta.

Ésta se encuentra generalmente en el título, en el resumen o al finalizar la introducción, antes de la sección de métodos, en forma de objetivo enunciado a partir de la pregunta que se trata de responder sobre la base de las conclusiones alcanzadas.

Es importante, que los criterios de selección sean claros y concisos, a la hora de minimizar los sesgos en una revisión sistemática o meta-análisis. Por tanto, debe estar descrito con claridad el tipo de población, la intervención, los resultados medidos, y el diseño del estudio.

CRITERIO 1.2

LA BÚSQUEDA DE LA LITERATURA ES LO SUFICIENTEMENTE RIGUROSA COMO PARA IDENTIFICAR TODOS LOS ESTUDIOS RELEVANTES

1.2	<p>La búsqueda de la literatura es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes.</p> <p>Preguntas orientadoras: ¿Qué bases de datos se usó? ¿Hay algún tipo de restricción en la búsqueda de información? Temporal Estado de la Publicación Idioma</p>	Excelente desarrollo	
		Muy buen desarrollo	
		Aceptable desarrollo	
		Insuficiente desarrollo	
		Insuficiente desarrollo	
		Sin desarrollo	

Aclaración: La revisión sistemática ideal sería la que incluyese todos los artículos relevantes que respondiesen a la pregunta primaria.

Una RS basada en una búsqueda limitada, por ejemplo solo en Medline y que no incluya otras bases relevantes genéricas o específicas del tópico de interés puede sesgar la selección inicial de estudios.

Debería estar claramente especificado, el periodo de selección de los estudios, si hubo o no restricción de idiomas, y si se incluyeron en el estudio los trabajos publicados y no publicados con escasa restricción en la etapa de elegibilidad en base a la selección por título y resumen. Esto significa valorar la comprehensividad de la búsqueda, que permite no "perder" artículos que serán luego filtrados en la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión estrictos.

8 | GUIA PARA LA EVALUACION DE CALIDAD DE RS

En cuanto a la exhaustividad, comprende extender la búsqueda a fuentes no indexadas (literatura gris), la búsqueda manual en revistas científicas y sitios de la Web relevantes para el tema en cuestión (como sociedades científicas y entidades académicas) así como la inclusión de la revisión de las citas de estudios hallados y la consulta con autores y expertos (búsqueda en "bola de nieve") incrementa la validez.

CRITERIO 1.3

SE EVALÚA LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

13	Se evalúa la calidad de los estudios Preparar orientador (¿Qué criterios se establecen? ¿Se hace un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la calidad de los estudios?)	Excelente/destacado	
		Muy bien desarrollado	
		Desarrollo aceptable	
		Desarrollo limitado	
		Desarrollo inadecuado	
		No descrito	

Aclaración: Una revisión sistemática bien realizada debe incluir criterios claros para evaluar si los estudios individuales son metodológicamente apropiados y así sustentar la decisión de incluirlos o no.

Esta pregunta es fácil de contestar y la información se encuentra, generalmente, en el apartado del "método". Algunos autores utilizan el término de calidad, otros el de validez o rigurosidad, pero si el evaluador no encuentra ninguna descripción sobre la consideración de alguno de esos aspectos (calidad, validez o rigor), debería concluir que los autores no valoraron la calidad individual de los trabajos y en este caso debería buscar si los autores dan alguna razón para ello.

Si la revisión contiene claramente información que confirma que hubo una valoración de la calidad de los estudios, el siguiente paso para el evaluador será buscar la descripción del método o métodos utilizados en la valoración y ver si existe la información suficiente que le permita ver cómo fueron valorados. Esta descripción puede expresarse con el reporte del instrumento empleado para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos. El siguiente paso sería ver cómo han utilizado los revisores esta valoración y si ésta fue hecha por más de un revisor de manera independiente.

En las RS, los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios, pueden ser empleados al menos de cinco maneras diferentes:

1. La exclusión/inclusión de los estudios: los estudios de baja calidad no se incluyen en la RS. Generalmente, estas valoraciones de calidad están tabuladas, lo cual es de gran ayuda a la hora de decidir la inclusión o exclusión de estudios, quedando excluidos los que no alcanzan una valoración mínima.
2. Realizar análisis de sensibilidad: se analiza si se modifican y como se modifican los resultados de la RS incluyendo estudios de diferente calidad.
3. Representar gráficamente los resultados de los estudios en relación a su calidad.
4. Ponderar los estudios de acuerdo a su calidad

5. Realizar meta-análisis acumulativos o megameta-análisis: utilizar los datos de varios meta-análisis para hacer uno posterior, utilizando la valoración de la calidad de los trabajos incluidos como el factor que define la secuencia de inclusión de los meta-análisis.

CRITERIO 1.4.

SE INCLUYE UNA DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA SEGUIDA.

1.4	Se incluye una descripción de la metodología seguida. <i>Preguntas orientadoras</i> ¿Se describe el proceso de extracción de datos? ¿Cómo se realizó? ¿Qué datos se extrajeron? ¿Se describen los métodos del estudio? ¿Cómo se combinan los resultados? ¿Cómo se evalúa la heterogeneidad? ¿Se valora el efecto del sesgo de publicación?	Exceleso desarrollo	
		May. Desarro.	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollo Inadecuado	
		No desarrollo	

Aclaración: Un elemento distintivo clave de las revisiones sistemáticas es la descripción y aplicación de un proceso metodológico explícito, transparente y reproducible. Esto debe incluir la definición de los datos a extraer, el incremento de la confiabilidad a partir de la revisión por pares independientes y la forma de resolución de las discrepancias

Al momento de realizar la síntesis de la evidencia extraída, la misma puede ser cualitativa, cuando la información sintetizada hace referencia a las características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática y por tanto no es generada por técnicas estadísticas. Es decir, no se estima una medida sumaria del efecto de la intervención.

Las características generales de los estudios que se consideran son, por ejemplo, las características de los pacientes (sexo y edad) y características de la intervención (dosis, frecuencia de administración) o bien otras características del estudio tales como año de publicación o calidad metodológica. Estos datos cualitativos dan al lector bastante información global acerca de los trabajos incluidos y si las características de los mismos, son aplicables a su población de pacientes o no. Con los datos cualitativos se puede saber también si los estudios tienen o no homogeneidad clínica, lo cual es siempre importante para valorar su validez.

En cambio, se realiza un meta-análisis cuando la síntesis de los resultados de los estudios primarios se realiza de manera cuantitativa. En este caso se produce un resultado de dos o más estudios incluidos en una revisión sistemática, los que se combinan estadísticamente para dar una estimación global.

El evaluador debe buscar en el texto de la RS, si el autor justifica la realización de esta síntesis cuantitativa, si reporta la metodología analítica empleada y las medidas que ha empleado para expresar el efecto de la intervención (OddsRatio, Riesgo Relativo, Diferencia de Riesgos, etc., cuando la variable de resultado se mide en una escala categórica dicotómica o bien medias ponderadas, estadísticas o diferencia de medias, en el caso de que se mida en una escala numérica continua). Esto condicionará el método estadístico apropiado para obtener una estimación cuantitativa global como es el Numero Necesario a Tratar (NNT) o Diagnosticar (NND).

10 | GUIA PARA LA EVALUACION DE CALIDAD DE RS

Aunque el evaluador no debe esperar la misma magnitud del efecto en todos los estudios, tendrá más confianza en los resultados de una revisión si los resultados de los estudios individuales son cualitativamente similares; es decir, que todos muestren un efecto positivo o todos muestren un efecto negativo. Esto es fácil de ver gráficamente con los gráficos (Forest-Plot), el que también permite la comparación de los estudios individuales con la medida sumaria calculada.

Si se puede demostrar la homogeneidad estadística de los datos, con los estudios de heterogeneidad o bien está clara la homogeneidad clínica de los mismos, cabe esperar que las diferencias de los resultados, entre los distintos estudios incluidos para la revisión, sean fruto solo del azar. Hay casos en que los autores intentan explicar estas diferencias: en este caso, el evaluador deberá juzgar si estas explicaciones son o no satisfactorias y creíbles.

También deben explicitarse la consideración del sesgo de publicación potencial (en forma descriptiva y gráfica, como la presentación del Funnel-Plot) y si fue valorado mediante un análisis de sensibilidad o similar.

CRITERIO 1.5

EXISTEN SUFICIENTES SIMILITUDES ENTRE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS COMO PARA HACER RAZONABLE LA COMBINACIÓN DE LOS MISMOS

1.5	Existen suficientes similitudes entre los estudios seleccionados como para hacer razonable la combinación de los mismos. <i>Preguntas orientadoras</i> ¿Qué tan claro qué estudios se han incluido y cuáles se han excluido (y las razones para hacerlo)? ¿Se describen los estudios incluidos en la revisión? ¿Los estudios son suficientemente semejantes como para combinarlos? ¿Se ofrecen los datos suficientes para poder calcular el tamaño del efecto?	Excelente desarrollo	
		May Buen desarrollo	
		Desarrollo aceptable	
		Desarrollo insuficiente	
		Desarrollo inadecuado	
		No desarrollo	

Aclaración: Los estudios cubiertos por una RS deben ser seleccionados utilizando criterios de inclusión claros. Estos criterios deben incluir, sea de manera implícita o explícita, la cuestión acerca de si los estudios seleccionados son legítimamente comparables. Debería poder aseverarse claramente, por ejemplo, que la población cubierta por los estudios es comparable, que los métodos empleados por los investigadores son similares, que las medidas de resultado son también comparables y que la variabilidad de la magnitud de los efectos entre los estudios no supera a la que sería esperada solo debido al azar.

SECCION 2 –

EVALUACION CUALITATIVA

Se relaciona con la evaluación global de la revisión

Pregunta 2.1

2.1	¿En qué medida se minimiza el sesgo (++)/+-)?	1++, 1+ o 1-
-----	---	--------------

Aclaración: Se debe valorar la calidad metodológica del estudio, basado en las ponderaciones efectuadas en la Sección 1 (los 5 Criterios), empleando la siguiente ponderación:

++ Todos o la mayoría de los Criterios han sido cumplidos (es decir, que han sido valorados con un puntaje >3).

En los casos en los que esto no fuera así, se considera que las conclusiones de la revisión NO se alteran en forma significativa.

+ Algunos de los Criterios se han cumplido (es decir, que han sido valorados con un puntaje >3).

Aquellos Criterios incumplidos es improbable que alteren las conclusiones (valorar según el Criterio incumplido y que su ponderación este entre 1 y 3)

- Pocos o ninguno de los Criterios se ha cumplido (es decir, que han sido valorados con un puntaje >3).

Se considera que es probable o muy probable que sean afectadas las conclusiones de la revisión.

La ponderación del criterio 2.1 será asignada para definir el nivel de evidencia según calidad:

1++, 1+ o 1-, de mayor a menor validez interna de la revisión

Pregunta 2.2

2.2	En caso de + o de -, ¿en qué medida afectan las fuentes de sesgo a los resultados de la revisión?	Comentario del Evaluador
-----	---	--------------------------

Aclaración: Se resumen las conclusiones de los autores y se agregan comentarios del evaluador acerca de su valoración del estudio y la pertinencia del mismo con su propia cuestión

¿Cómo se define si se incluye o no una RS?

Esto puede variar de acuerdo a cada proyecto de elaboración de GPC. Aquí presentamos un algoritmo habitual

De acuerdo al puntaje global obtenido por la RS (suma de los puntajes de los criterios individuales 1.1. a 1.5), las RS se clasifican en:

12 | GUIA PARA LA EVALUACION DE CALIDAD DE RS

1. **RS Muy Recomendadas (Elevada Calidad):** RS que tengan la totalidad de los 5 Criterios ponderados con mas de 4 puntos, lo que significa un score de 25/30 o mas
2. **RS Recomendadas (Calidad Aceptable):** RS que tengan al menos 3 de los 5 items ponderados con mas de 4 puntos y de los dos restantes con mas de 3 puntos, lo que significa un score de 23/30 o mas
3. **RS no recomendadas:** RS que no reúnen los criterios anteriores.

En general, tanto las RS recomendadas como muy recomendadas se emplean como insumos de la adaptación.

Fuentes empleadas para la elaboración de este documento:

1. Sitio Web del Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en:
<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
2. http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136630-capitulo_11.pdf. Fuensanta Meseguer Guaita

ANEXO 1. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA. PC 1.1. PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS DE LA PREMATUREZ

Tabla 1. Efecto del uso de dosis repetidas de corticoides en la incidencia de ROP (PC 1.1.b)

Cita: 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. In: *The Cochrane Library*, Issue 11, Art. No. C Doo3935. DOI:10.1002/14651858.CDoo3935.pub3

Resultado: INCIDENCIA DE ROP						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
7 Ensayos randomizados	No	No	No	No	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (uso de dosis repetidas de corticoides prenatales)	Control (curso único de corticoides)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
140/2446 (5,7%)	137/2437 (5,6%)	RR 1,02 (0,81 a 1,28)	1 caso más de ROP cada 1000 pacientes (rango: 11 casos menos a 16 casos más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA		

Tabla 2. Efecto de distintos regímenes de corticoides en la incidencia de ROP (PC 1.1.b)

Cita: Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub3.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	Serío ¹	No se reportan medidas de heterogeneidad	No	Serío ²	No se reporta incidencia de ROP en estudios individuales	
Pacientes (uso de dosis repetidas de corticoides prenatales)	Control (curso único de corticoides)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
No se reporta	No se reporta	0,93 (0,59-1,47)		⊕⊕○○ BAJA		

Nota: 1. Uno de los dos estudios incluidos (Chen 2005), no reporta el método empleado para ocultar la asignación de los RN a cada grupo de estudio. En el otro estudio, se reporta claramente (Elimian 2007); 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 3. Efecto del uso de SURFACTANTE (profiláctico vs. selectivo) en la incidencia de ROP (1.1.c)

Cita: Rojas-Reyes M X, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 11,

Resultado: INCIDENCIA DE ROP cualquier estadio						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
7 Ensayos randomizados	No	Serío ¹	No	Serío ²	No	CRÍTICA =
Pacientes (uso profiláctico de surfactante)	Control (uso selectivo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
191/1691	196/1710	1,01 (0,85-1,2)	1 ROP más cada 1000 RN (rango: 17 menos a 23 más)	⊕⊕○○ BAJA		
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (2 o más)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
5 Ensayos	No	No	No	Serío ²	No	CRÍTICA

randomizados						
Pacientes (uso profiláctico de surfactante)	Control (uso selectivo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
85/1354 (5,7%)	93/1384 (5,6%)	RR 0,97 (0,73 a 1,28)	2 caso menos de ROP cada 1000 pacientes (rango: 18 casos menos a 19 casos mas)	⊕⊕⊕○ MODERADA		

Nota: 1. Presencia de heterogeneidad moderada ($I^2=66\%$), que se mantiene cuando se realiza el análisis por subgrupos según estudios previos a la implementación de CPAP ($I^2 = 66\%$) o posteriores ($I^2 = 42\%$); 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 4. Efecto del uso de indometacina para profilaxis de DAP en la incidencia de ROP

Cita: Fowlie P W, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD000174. DOI: 10.1002/14651858.CD000174.pub3

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
5 Ensayos randomizados	No ^a	No	No presente	Seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (uso de indometacina profiláctica)	Control (placebo o no uso)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
391/784 (50%)	385/787 (49%)	1,02 (0,92-1,12)	10 casos más de ROP cada 1000 RN (rango: 39 casos menos a 59 casos mas)	⊕⊕⊕○ MODERADA		

Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 O MAS).						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 ensayos randomizados	No ^a	No	No	Muy seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (uso indometacina profiláctica endovenosa)	Control (uso selectivo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
22/142 (15,5%)	13/147 (8,8%)	1,75 (0,92-3,34)	66 ROP más cada 1000 RN (rango: 7 menos a 207 mas)	⊕⊕○○ BAJA		

Nota: 1. Bajo riesgo de sesgo: los ECR son de buena calidad; sin embargo, el resultado de la RS depende mayoritariamente de uno de los ECR (TIPP 2001), cuyo peso relativo en la estimación del efecto global es cercano al 80%. Se trata de un estudio de adecuada calidad metodológica, con bajo riesgo de sesgo; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto; 3. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 5. Efecto del uso de ibuprofeno para profilaxis del DAP en la incidencia de ROP

Resultado: INCIDENCIA DE ROP (CUALQUIER ESTADIO)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 ensayos randomizados	Seria ^a	Seria ^a	No	Muy seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (uso ibuprofeno)	Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		

49/168 (29%)	48/165 (29%)	1,02 (0,73-1,41)	6 ROP más cada 1000 RN (rango: 79 menos a 119 más)	⊕○○○ MUY BAJA
--------------	--------------	------------------	--	------------------

Notas: 1. Riesgo de sesgo: serio. En los 4 ensayos, no se describe cómo se generó la secuencia aleatoria. En dos de ellos, no queda claro si se ocultó o no a los profesionales la asignación de los recién nacidos a los grupos de estudio y control. En uno de ellos, no hubo cegamiento de la intervención; 2. Inconsistencia seria: a pesar de que la p es mayor a 0,05, queda la duda si es que no hay heterogeneidad o que la cantidad de estudios fue insuficiente para detectarla. Si bien el IC cruza en los 4 estudios la línea de "ausencia de efecto", los estimadores puntuales son discordantes (algunos a favor de la intervención, otros en contra). 3. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 6. Efecto del uso de ibuprofeno vs. placebo para tratamiento del DAP en la incidencia de ROP

Cita: 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. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub2

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 ensayo randomizado	No	No	No	MUY seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (tratamiento ibuprofeno)	Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
40/65 (61,5%)	33/64 (51,6%)	1,19 (0,88 - 1,62)	98 casos de ROP más por cada 1000 RN (rango: 62 menos a 320 más)	⊕⊕○○ BAJA		
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 ó 4)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 ensayo randomizado	No	No	No	MUY seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (tratamiento ibuprofeno)	Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
6/65 (9%)	5/64 (8%)	1,18 (0,38-3,68)	14 casos de ROP más cada 1000 RN (rango: 48 menos a 209 más)	⊕⊕○○ BAJA		

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 ensayo randomizado	No	No	No	MUY seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (tratamiento ibuprofeno)	Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
4/65 (6%)	3/64 (8%)	1,31 (0,38-3,68)	15 casos de ROP más cada 1000 RN (rango: 32 menos a 217 más)	⊕⊕○○ BAJA		

Nota: 1. Imprecisión muy seria: Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 7. Efecto del uso de ibuprofeno vs. indometacina para tratamiento del DAP en la incidencia de ROP

Cita: 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. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub2

Resultado: INCIDENCIA DE ROP						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
5 ensayos randomizados	Serio ^a	No	No	Muy seria ^a	No	CRÍTICA

Pacientes (Tratamiento ibuprofeno)	Control (tratamiento indometacina)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
23/120 (19%)	26/117 (22%)	0,86 (0,54-1,38)	31 casos menos de ROP cada 1000 RN (rango: 102 menos a 84 más)	⊕○○○ MUY BAJA

Nota: 1. En los 5 ensayos incluidos, salvo Van Overmeire y col. no puede determinarse si hubo o no ocultamiento de la asignación a los grupos de estudio y control. El método de generación de la secuencia aleatoria no se describe, salvo en Chotigeat y col. ; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 8. Efecto del uso de cursos cortos vs. largos de indometacina para tratamiento del DAP en la incidencia de ROP

Cita: Herrera CM, Holberton JR, Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD003480. DOI: 10.1002/14651858.CD003480.pub1

Resultado: INCIDENCIA DE ROP

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 ensayos randomizados	No	No	No	Muy seria ^a	No	CRÍTICA

Pacientes (Tratamiento ibuprofeno)	Control (tratamiento indometacina)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
29/121 (16%)	18/119 (15%)	1,04 (0,57-1,88)	6 casos más de ROP cada 1000 RN (rango: 65 menos a 133 más)	⊕○○○ MUY BAJA

Nota: 1. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 9. Efecto del uso del tratamiento médico del DAP vs. quirúrgico en la incidencia de ROP

Cita: Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003951. DOI: 10.1002/14651858.CD003951.pub3

Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (GRADO 3 o 4)

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 ensayo randomizado	No	No	Seria ^a	Muy seria ^a	No	CRÍTICA

Pacientes (Tratamiento ibuprofeno)	Control (tratamiento indometacina)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
29/121 (16%)	18/119 (15%)	1,04 (0,57-1,88)	6 casos más de ROP cada 1000 RN (rango: 65 menos a 133 más)	⊕○○○ MUY BAJA

Nota: 1. El estudio es de 1983 y su aplicabilidad en el contexto actual puede estar limitada por las modificaciones en la práctica asistencial neonatal; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 10. Efecto de la administración de Vitamina E en la incidencia de ROP

Cita: Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003665. DOI: 10.1002/14651858.CD003665.pub4

Resultado: INCIDENCIA DE ROP DE CUALQUIER ESTADIO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
7 ensayos randomizados	Seria ^a	No	No	Seria ^a	No	CRÍTICA

Pacientes (vitamina E)	Control	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
------------------------	---------	-----------------	-----------------	-------------------------

		(placebo)			evidencia	
144/662 (21,8%)		164/680 (24%)	0,90 (0,75-1,09)	24 casos menos de ROP (rango: 60 menos a 22 más)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 O MAS)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
6 ensayos randomizados	Serios	No	No	Serios	No	CRÍTICA
Pacientes (Vitamina E)		Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia	
20/767 (2,6%)		29/6798 (3,6%)	0,72 (0,41-1,25)	10 casos menos de ROP (rango: 21 menos a 9 más)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE CEGUERA						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 ensayos randomizados	No ²	No	No	No ⁴	No	CRÍTICA
Pacientes (vitamina E)		Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia	
3/231 (1,3%)		13/236 (5,5%)	0,29 (0,10-0,88)	39 casos menos de ROP cada 1000 RN (rango: 7 casos menos a 50 casos menos)		⊕⊕⊕⊕ ALTA

Nota: 1. *Riesgo de sesgo: serio.* En seis de los siete estudios no se describe cómo se generó la secuencia aleatoria y en tres, si se ocultó o no la asignación a los grupos de tratamiento y control; en otros 3 estudios no se ocultó la intervención o la evaluación de los resultados; los dos ensayos que cumplen con los criterios de randomización, ocultamiento y ceguera (Phelps y Zipursky), tuvieron dificultades para alcanzar un seguimiento completo (casi 20% de los RN no pudieron ser examinados). 2. *Imprecisión: serio.* Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto; 3. *Riesgo de sesgo: No.* Para valorar este resultado, se incluyen 4 estudios de adecuada calidad metodológica; 4. Si bien la cantidad de pacientes es reducida, teniendo en cuenta la incidencia en ambos grupos, el tamaño muestral óptimo estaría en este estudio cercano a 300 RN.

ANEXO 2. PC 1.2. PREVENCIÓN DE INFECCIONES: VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 2. Efecto de la lactoferrina oral en la incidencia de ROP (PC 1.2.a.5)

Cita: Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. C D007137. DOI: 10.1002/14651858.C D007137.pub5

Resultado: INCIDENCIA DE ROP UMBRAL						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	No	No	Muy serio ¹	No	No	CRÍTICA
Pacientes (Lactoferrina oral)		Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia	
6/153 (3,9%)		19/168 (11,3%)	0,35 (0,14-0,85)	74 casos menos de ROP cada 1000 RN (17 menos a 97 menos)		⊕⊕○○ BAJA

Nota: 1. Existe diferencias de contexto importantes entre el ámbito en el que se realiza el estudio y el contexto local (falta de disponibilidad de la lactoferrina administrada de manera exógena).

ANEXO 3. PC-1.3. PREVENCIÓN DEL RCEU-VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

Tabla 1. Efecto de la introducción temprana de lípidos en RN con alimentación parenteral en la incidencia de ROP

Cita: Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005256. DOI: 10.1002/14651858.CD005256.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP DE CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 Ensayos randomizados	No	No	No	Muy seria ¹	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (Introducción temprana de lípidos)	Control (sin introducción)		Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia	
42/106 (39,6%)	38/98 (38,8%)		RR 1,02 (0,74 a 1,41)	8 caso más de ROP cada 1000 pacientes (rango: 101casos menos a 159 casos mas)	⊕⊕○○ BAJA	

Nota: 1. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 2. Efecto de la suplementación con cisteína en RN con alimentación parenteral en la incidencia de ROP

Cita: Soghier LM, Brion LP. Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD004869. DOI: 10.1002/14651858.CD004869.pub4

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	No	No	No	Muy seria ¹	No	CRÍTICA

Pacientes (agregado cisteína en RN que reciben alimentación que contiene cisteína)	Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
72/161 (44,7%)	86/171 (50,3%)	0,89 (0,71-1,12)	55 casos menos de ROP cada 1000 RN (146menos a 6omas)	⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	No	No	No	Muy seria ¹	No	CRÍTICA
Pacientes agregado cisteína en RN que reciben alimentación que contiene cisteína)	Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
20/161 (12,4%)	20/171 (11,7%)	0,89 (0,71-1,12)	55 casos mas de ROP cada 1000 RN (48 menos a 105 mas)	⊕⊕○○ BAJA		

Nota: 1.Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 3. Efecto de la prevención de hiperglucemia en RN con alimentación parenteral en la incidencia de ROP

Cita: Sinclair JC, Bottino , Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD007615. DOI: 10.1002/14651858.CD007615.pub3

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo cuasi-randomizado	Seria ¹	No	No	Muy seria ²	No	CRÍTICA
Pacientes (Administración temprana lípidos con restricción glucosa)		Control (sin restricción)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
0,27/161 (44,7%)		86/171 (50,3%)	0,89 (0,71-1,12)	55 casos menos de ROP cada 1000 RN (146 menos a 60 mas)		⊕○○○ MUY BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	No	No	No	Muy seria ²	No	CRÍTICA
Pacientes (infusión lenta)		Control (infusión rápida)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
3/15 (86,7%)		2/17 (88,2%)	0,98 (0,75-1,28)	18 casos menos de ROP cada 1000 RN (221 menos a 247 mas)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	No	No	No	Muy seria ²	No	CRÍTICA
Pacientes (infusión lenta)		Control (infusión rápida)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
13/15 (20%)		15/17 (11,8%)	1,70 (0,33-8,84)	82 casos MÁS de ROP cada 1000 RN (79 menos a 922 mas)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	No	No	No	Muy seria ²	No	CRÍTICA
Pacientes (infusión insulina)		Control (cuidado estandar)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
16/194 (8,2%)		15/102 (7,8%)	1,06(0,54 - 2,07)	5 casos MÁS de ROP cada 1000 RN (36 menos a 84 mas)		⊕⊕○○ BAJA

Nota: 1. Un único ensayo que emplea un método de asignación cuasi-aleatorio y en el que no queda claro si se ocultó o no la asignación a los grupos de tratamiento. 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo

ANEXO 4. PC 1.4. PREVENCIÓN DE LA ANEMIA: VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

Tabla 1. Efecto del clampeo tardío del cordón umbilical vs. clampeo temprano en la incidencia de ROP

Cita: Rabe H, Diaz-Rosselló JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD003248. DOI: 10.1002/14651858.CD003248.pub3.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP DE CUALQUIER ESTADIO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	Seria ^a	No	No	Muy seria ^a	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (clampeo tardío)		Control (clampeo temprano)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
10/36 (27,8%)		13/36 (36,1%)	RR 0,77 (0,39 a 1,52)	83 casos menos de ROP cada 1000 RN (rango: 220 casos menos a 188 casos más)		⊕○○○ MUY BAJA

Nota: 1. Sólo un ensayo clínico que presenta algunas limitaciones metodológicas (si bien la secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación presentan bajo riesgo de sesgo, no es clara el riesgo de sesgo en el mantenimiento de la ceguera al momento de valorar el resultado, el seguimiento de los RN o reporte de los resultados); 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

Tabla 2. Efecto del uso de un umbral restrictivo vs. liberal para la transfusión de sangre en la incidencia de ROP en RN que sobrevivieron

Cita: Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD000512. DOI: 10.1002/14651858.CD000512.pub1

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 Ensayos randomizados	No ^a	No	No	Muy seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (umbral restrictivo)		Control (umbral liberal)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
134/252 (53,2%)		146/265 (55,1%)	0,98 (0,84-1,14)	11 casos menos de ROP cada 1000 RN (88 menos a 77 más)		⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE ROP ESTADIO 1 o 2

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 Ensayos randomizados	No ^a	No	No	Muy seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (umbral restrictivo)		Control (umbral liberal)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
99/252 (39,3%)		109/265 (41,1%)	0,96 (0,78-1,18)	16 casos menos de ROP cada 1000 RN (90 menos a 74 más)		⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE ROP ESTADIO 3 o 4

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 Ensayos randomizados	No ^a	No	No	Muy seria ^a	No	CRÍTICA
Pacientes (umbral restrictivo)		Control (umbral liberal)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia

restrictivo)	liberal)			evidencia
35/252 (13,9%)	37/265 (14%)	1,04 (0,68-1,58)	6 casos más de ROP cada 1000 RN (41 menos a 81 más)	⊕⊕○○ BAJA

Nota: 1. Ninguno de los 4 ensayos mantuvo la ceguera de la intervención en cada grupo; sin embargo, esto pudo haber afectado más otros outcomes (como cantidad de transfusiones fuera de protocolo o medición de apneas) que la incidencia de ROP. Los otros criterios de calidad, en líneas generales, se cumplen en los 4 ensayos.

Tabla 3. Efecto de la administración temprana de EPO vs. placebo en la incidencia de ROP

Cita: Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub3

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
11 Ensayos randomizados	No	No	Seria ¹	Seria ²	No	CRÍTICA
Pacientes (EPO temprana)		Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
194/748 (25,9%)		162/716 (22,6%)	1,17 (0,98-1,39)	38 casos menos de ROP cada 1000 RN (5 menos a 88 más)		⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 o 4)

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
8 Ensayos randomizados	No	No	Seria ¹	No	No	CRÍTICA
Pacientes (EPO temprana)		Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
60/500(12%)		35/484 (7,2%)	1,65 (1,12-2,43)	47 casos más de ROP cada 1000 RN (9mas a 103 mas)		⊕⊕⊕○ MODERADA

Nota: 1. Se valora como seria porque compara con placebo y no con EPO tardía; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo.

Tabla 4. Efecto de la administración tardía de EPO vs. placebo en la incidencia de ROP

Cita: Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weigh tinfants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD004868. DOI: 10.1002/14651858.CD004868.pub3.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 Ensayos randomizados	No	No	Seria ¹	Seria ²	No	CRÍTICA
Pacientes (EPO tardía)		Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
35/171 (20,5%)		42/160 (26,3%)	0,79 (0,57-1,10)	55 casos menos de ROP cada 1000 RN (113 menos a 26 más)		⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 o 4)

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	No	No	Seria ¹	Muy Seria ¹	No	CRÍTICA

Pacientes (EPO tardía)	Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
4/104 (3,8%)	5/108 (4,6%)	0,83 (0,23-2,98)	8 casos menos de ROP cada 1000 RN (36 menos a 92 más)	⊕○○○ MUY BAJA

Nota: 1. Se valora como sería porque compara con placebo y no con EPO temprana; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo.

Tabla 5. Efecto de la administración temprana vs. tardía de EPO en la incidencia de ROP

Cita: Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD004865. DOI: 10.1002/14651858.CD004865.pub3.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	Seria ¹	Seria ²	No	No	No	CRÍTICA
Pacientes (EPO temprana)	Control (tardía)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
35/171 (20,5%)	42/160 (26,3%)	0,79 (0,57-1,10)	55 casos menos de ROP cada 1000 RN (113 menos a 26 más)	⊕⊕○○ BAJA		

Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 o 4)

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	Seria ¹	No	No	Muy Seria ²	No	CRÍTICA

Pacientes (EPO temprana)	Control (placebo)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
14/98 (14,3%)	8/93 (8,6%)	0,83 (0,23-2,98)	48 casos más de ROP cada 1000 RN (25 menos a 207 más)	⊕○○○ MUY BAJA

Nota: 1. Hay un riesgo de sesgo muy elevado en el seguimiento, dado que los datos sobre ROP no estaban publicados y se obtuvieron a partir del contacto con los autores del estudio; del total de 268 RN incluidos en ambos estudios, sólo se obtuvo información de 191; 2. Hay una heterogeneidad significativa ($I^2 = 86\%$), que podría atribuirse a diversidad metodológica (por ej. distintos tiempos de seguimiento: en Donato durante un año, y en Maier durante la realización del estudio). Los autores también señalan que habría diferencias de contexto que podrían determinar diferencias importantes entre los centros que participaron en ambos estudios; 3. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo.

ANEXO 5: PC 1.5: MANEJO DE LA OXIGENOTERAPIA: VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

Tabla 1. Efecto de la exposición restrictiva vs. liberal de oxígeno en la incidencia de ROP en RN prematuros

Cita: Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001077. DOI: 10.1002/14651858.CD001077.pub2

Resultado: Fibroplasia Retrolental Cicatrizal (FRL cicatrizal) CUALQUIER GRADO - PERIODO NEONATAL TEMPRANO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	No	No	Seria ¹	No	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (exposición restrictiva)	Control (liberal)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
8/132 (6,06%)	20/89 (22,47%)	RR 0,26 (0,11a 0,58)	166 casos menos de FRL cicatrizal cada 1000 RN (rango: 94 casos menos a 200 casos menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA		

Resultado: Fibroplasia Retrolental Vascular CUALQUIER ESTADIO - PERIODO NEONATAL TEMPRANO

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 Ensayos randomizados	No	Seria ²	Seria ¹	No	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (exposición restrictiva)	Control (liberal)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia		
46/192 (24%)	93/149 (62,4%)	RR 0,34 (0,25 a 0,46)	412 casos menos de FRL vascular cada 1000 RN (rango: 337 casos menos a 468 casos menos)	⊕⊕○○ BAJA		

Resultado: Fibroplasia Retrolental Vascular SEVERA - PERIODO NEONATAL TEMPRANO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 Ensayos randomizados	No	No	Seria ¹	No	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (exposición restrictiva)		Control (liberal)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
9/104 (8,7%)		12/53 (22,6%)	RR 0,38 (0,17a 0,85)	140 casos menos de FRL vascular severa cada 1000 RN (rango: 34 casos menos a 188 casos menos)		⊕⊕⊕○ MODERADA
Resultado: Fibroplasia Retrolental Cicatrizal SEVERA - PERIODO NEONATAL TEMPRANO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	No	No	Seria ¹	No	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (exposición restrictiva)		Control (liberal)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
6/164 (3,7%)		20/113 (17,7%)	RR 0,19 (0,07 a 0,50)	143 casos menos de FRL cicatrizal severa cada 1000 RN (rango: 88 casos menos a 165 casos menos)		⊕⊕⊕○ MODERADA
Resultado: ROP CUALQUIER ESTADIO- PERIODO NEONATAL TARDIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	No	No	No	Seria ³	Ninguna	CRÍTICA

(Askie 2003)

Pacientes (bajos niveles de O ₂)	Control (altos niveles de O ₂)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
81/178 (45,5%)	86/180 (47,8%)	RR 0,95 (0,76 a 1,19)	24 casos menos de ROP cada 1000 RN (rango: 115 casos menos a 91 casos más)	⊕⊕○○ BAJA

Nota: 1. Los ensayos fueron realizados antes del año 1960, por lo que la aplicabilidad de los resultados al contexto actual es muy limitada por diferencias importantes en la asistencia neonatal; 2. Heterogeneidad importante ($I^2 = 64\%$); 3. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo.

Tabla 2. Oxigenación óptima en prematuros de muy bajo peso y su efecto en la incidencia de ROP.

Cita: Saugstad O; Aune D. Optimal Oxygenation of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen Saturation Target Studies. *Neonatology* 2014;105:55-63.

Resultado: ROP SEVERA						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
5 Ensayos randomizados	No	No	No	No	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (bajos niveles de O₂)		Control (altos niveles O₂)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
10,7%		14,5%	RR 0,74 (0,59 a 0,92)			⊕⊕⊕⊕ ALTA

ANEXO 6.a Protocolo y resultados de revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en anti-angiogénicos en ROP.

Pregunta de la GPC

3.3.a. En RN Prematuros con ROP severa ¿ El tratamiento con drogas anti-angiogénicas en comparación con placebo u otras modalidades terapéuticas es efectivo (Curación / Remisión / Prevención de Recaídas / Reducción de incidencia de secuelas de ROP) y seguro (con baja incidencia de complicaciones asociadas)?

A. Estrategia de búsqueda ROP y anti-VEGF

Se realizó en 3 Bases de Datos:

Pubmed
CCRT
Clinicaltrials.gov

1. BASE: Pubmed

Con ROP como Mesh

"Retinopathy of Prematurity"[Mesh] AND ("Angiogenesis Inhibitors"[Mesh] OR "Angiogenesis Modulating Agents"[Mesh] OR "Bevacizumab"[title/abstract] OR ranibizumab [title/abstract] OR pegaptanib sodium [title/abstract] OR anti-VEGF[All Fields])

RESULTADOS 10/5/14 = 182

Con ROP en título = 9

Se chequeó en el gestor de citas Biblioscape y ya están repetidos en los resultados anteriores (Estrategia a.)

2. BASE CCRT (Registro Central de Ensayos Clínicos de Cochrane)

Date Run: 11/05/14 13:31:06.46

ID	SearchHits
#1	Bevacizumab:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) 845
#2	ranibizumab:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) 288
#3	pegaptanib:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) 89
#4	Retinopathy:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) 2217
#5	Prematurity:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) 1302
#6	Angiogenesis Inhibitors:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) 589
#7	anti-VEGF:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) 99
#8	#1 or #2 or #3 or #6 or #7 1473
#9	ROP:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) 245
#10	#4 or #5 or #9 3098
#11	#8 and #10 174 estudios (Archivo ESTRETEGIA CCTR_110514.txt)

3. BASE Clinicaltrials.gov

a. 9 studies found for: Angiogenesis Modulating Agents | Retinopathy of prematurity | Child

B. Selección de Elegibles

Se realizó un tamizaje de títulos y abstracts aplicando términos relacionados con ROP, drogas anti-VFG, desenlaces clínicos y tipos de diseños controlados aleatorizados.

Se eliminaron trabajos que claramente no correspondían a ROP, tratamientos con anti-VFG, desenlaces clínicos y/o diseños que fueran retrospectivos, observacionales, o correspondieran a editoriales, comentarios o respuestas a autores

1. Base del CCRT;
2. Se aplico elegibilidad "on-line", quedando 9 estudios elegibles, de los cuales 1 solo no esta en los resultados de Pubmed (estrategia a.) y se AGREGA A BASE REVISION ELEGIBLES (ID 183)
3. Base Clincltrials.gov
4. Se aplica Elegibilidad y solo es elegible el BEAT-ROP (repetido en estrategia a.)
5. Base Pubmed: Se consolida con el elegible del CCRT

Resultados: 4/183 resultados se consideran Elegibles para serles aplicados los Criterios de Inclusión por 2 revisores independientes

C. Resultado Inclusión

- a. Se incluyeron 2 estudios, (uno fue no evaluable por no disponer del texto completo), para evaluación de calidad.

D. Resultados Valoración del Riesgo de Sesgos

- a. Se empleó la Herramienta de Valoración del RdS de la Colaboración Cochrane para su aplicación por por 2 revisores independientes.
- b. Se presento discordancia en un criterio (cegamiento de los participantes y del personal) en el estudio Beat-Rop (CITA) y otro criterio (datos de resultado incompletos) en el estudio del Pegaptanib (CITA). Fueron resueltas las discordancias por un 3er revisor, como de Bajo Riesgo y Riesgo no Claro, respectivamente.
- c. Finalmente se valoro la calidad de la evidencia en base a la clasificación del SIGN; en función de su resultado se selecciono para la síntesis de evidencia y formulación de la recomendación al estudio Beat-Rop, con calidad 1++, siendo el otro estudio calificado como 1-.
- d. Se selecciono para la síntesis el estudio Beta-Rop con calidad 1++

E. Evaluación del Efecto

- a. Se evaluó la confianza en el efecto de la intervención terapéutica con el Método GRADE, valorándose el perfil de evidencia como ALTA CALIDAD ++++ (ver Anexo 6.b)

ANEXO 6.b Valoración de la calidad de la evidencia. PC 3.3.a TRATAMIENTO DE LA ROP

Tabla 1. Efecto del uso de Bevacizumab comparado con terapia convencional con láser en la incidencia de ROP (PC 3.3.a)

Cita: Mintz-Hittner HA, Kennedy KA and Chuang AZ for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. N Engl J Med 2011;364:603-15

Resultado: INCIDENCIA DE ROP

Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión ¹	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayos randomizados	No	No	No	No	Ninguna	CRÍTICA
Pacientes (monoterapia con bevacizumab intravitreo)		Control (terapia convencional con láser)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto		Calidad de la evidencia
4/70 (5.7%)		19/73 (26%)	OR 0,17 (0,05 a 0,63)	204 casos menos de ROP cada 1000 pacientes (rango: 90 casos menos a 320 casos más)		⊕⊕⊕⊕ ALTA

Nota: 1. La RRR fue del 78%; con una tasa de evento en el grupo control del 26%, el tamaño muestral optimo fue de un poder apropiado, además de intervalos de confianza estadísticamente significativos