

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

5.2.4. Prevención

5.2.4.12. Preguntas 24 y 25

5.2.4.12.1. Pregunta 24

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

5.2.4.12.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.2.4.12.3. Recomendación

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.2.4.12.4. Pregunta 25.

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

5.2.4.12.5. Respuesta basada en evidencia

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

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

5.2.4.12.6. Recomendación

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

Fuerza de la recomendación débil a favor de la intervención

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

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

Fuerza de la recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada $\oplus\oplus\ominus$

5.2.4.12.7. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, ginecólogo, pediatra y/o neonatólogo en el manejo del recién nacido con líquido amniótico teñido de meconiado.

5.2.4.12.8. Fundamentación

Prenatalmente la prevención se apoya en la toma de medidas dirigidas a disminuir la hipoxia crónica y la asfixia intraparto. La succión intraparto de la nasofaringe después de que saliera la cabeza y antes de la salida de los hombros se consideraba el manejo estándar desde hace 25 años basado en el estudio de Carson y colaboradores donde se encontró disminución de la incidencia de SALAM succionando la orofaringe en el periné, durante el parto. Sin embargo, en las recomendaciones actuales de reanimación neonatal no hay un consenso, falta evidencia que soporte esta conducta.

5.2.4.12.9. Resumen de hallazgos

Pregunta 24:

No se identificaron revisiones sistemáticas de la literatura que abordaran la pregunta.

Se identificó un solo ensayo clínico (79) con asignación aleatoria que responde la pregunta, comparó la efectividad de la succión orofaríngea y nasofaríngea con la no succión durante el parto antes de la salida de los hombros, para la prevención de SALAM. Es un estudio multicéntrico, se realizó en 11 hospitales de Argentina y en un hospital de Estado Unidos, con asignación aleatoria y enmascaramiento de la aleatorización adecuados. Es un estudio con una población grande, de 2514 neonatos (1263 en el grupo de intervención y 1251 en el grupo control). Incluyó recién nacidos > 37 semanas de edad gestacional, con líquido amniótico teñido de meconio de cualquier consistencia, presentación cefálica tanto parto vaginal como parto por cesárea, y excluyó recién nacidos con malformaciones congénitas mayores. Las características de la población de ambos grupos son similares (edad materna, primigestantes, cuidado prenatal pobre, complicaciones durante el embarazo, consistencia del líquido meconiado) y en las características propias de los recién nacidos (peso, talla pequeña para la edad gestacional y sexo femenino). El análisis de los resultados fue por intención de tratar.

El resultado de este ensayo clínico fue que la incidencia de SALAM entre los dos grupos fue similar (4 % versus 4 %) RR=0,9 (IC95 % 0,6-1,3), no se encontraron diferencias para la mortalidad RR=0,4 (IC95 % 0,1-1,5). Tampoco se encontraron diferencias en fugas de aire, duración de la ventilación mecánica, tratamiento con oxígeno o estancia hospitalaria.

Pregunta 25:

No se identificaron revisiones sistemáticas de la literatura ni ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparara la intervención de intubación endotraqueal y aspiración de meconio con solo la aspiración de la cavidad oral en recién nacidos no vigorosos. Existe una RSL (80) que compara la intervención en niños vigorosos, sin encontrar diferencias en la mortalidad (1,73 (0,37-8,12)), síndrome de aspiración del meconio (1,29 (0,80-2,08)) o necesidad de oxígeno (1,49 (0,86-2,60)). La conclusión de los autores es que la práctica actual de intubación endotraqueal y aspiración de meconio en niños vigorosos debe ser abandonada; la intubación endotraqueal debe ser reservada para neonatos deprimidos o no vigorosos o en aquellos que presenten signos de dificultad respiratoria en la evaluación inicial, esta última conclusión la sacan en referencia a los ensayos clínicos incluidos en la revisión que tenía niños no vigorosos, pero no fue posible verificarlo en los estudios primarios al hacer la revisión de cada uno.

Se encontraron reportes de estudios observacionales (81) que reportan que en niños no vigorosos la frecuencia de síndrome de aspiración de meconio es del 46 %, y del total de niños que desarrollaron

SALAM, el 90 % eran no vigorosos. Es muy probable que la falta de la existencia de ensayos clínicos en niños no vigorosos sea debido al componente ético de la investigación. En niños no vigorosos no es posible comparar la intubación endotraqueal más aspiración de meconio contra no intubar o con solo la aspiración de la cavidad oral, ya que estaríamos exponiendo a los niños a un riesgo mayor de complicaciones, incluso sin la evidencia de los ensayos clínicos es lógico pensar el riesgo de estos niños al revisar los estudios observacionales sobre el tema.

5.2.4.12.10. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La calidad de la evidencia encontrada es de baja, ya que los estudios encontrados presentan alto riesgo de sesgo teniendo en cuenta cómo se realizó la asignación aleatoria y el del análisis realizado. Por tal motivo no hay una recomendación sino una sugerencia en el manejo del recién nacido no vigoroso que nace con líquido amniótico teñido de meconio.

5.2.4.12.11. Requisitos estructurales

Se requiere una sala de parto con disponibilidad de equipo de aspiración con tubos especiales para aspirar meconio y sondas de aspiración gruesas, calibre 10 o 12. Deben contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas de habilitación actuales, según el nivel de atención.

5.2.4.12.12. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los potenciales beneficios de la aspiración e intubación en caso de un recién nacido no vigoroso con líquido amniótico meconiado serían la visualización y aspiración directa del líquido en la tráquea, sin embargo hay que tener presente que dado la fisiopatología de la enfermedad la posibilidad de que muchos de estos niños ya se hubieran aspirado en el útero. Los riesgos son los inherentes a la intubación endotraqueal en neonatos en el momento de la adaptación neonatal.

5.2.4.12.13. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que sus hijos, en caso de tener líquido amniótico teñido de meconio y no nacer “Bien”, sean intubados y aspirados en el momento del parto.

5.2.4.12.14. Implicaciones sobre los recursos

No implica la utilización de recursos adicionales, ya que en sala de partos se cuenta con lo necesario para llevar a cabo esta recomendación.

5.2.4.12.15. Vigencia de la recomendación

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

5.2.4.12.16. Recomendaciones para investigación

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

5.2.4.12.17. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RN que nace con LAM que son intubados en sala de partos.

5.2.5. Tratamiento

5.2.5.12. Pregunta 26

5.2.5.12.1. Pregunta

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

5.2.5.12.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.2.5.12.3. Recomendación:

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

- PaO₂ <50 mmHg o saturación de oxígeno <92% con una FiO₂>0,7
- PCO₂ >60 mmHg
- Apnea clínicamente significativa o deterioro clínico determinado por el neonatólogo

Recomendación fuerte a favor de la intervención

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

5.2.5.12.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar un soporte ventilatorio en el tratamiento de los recién nacidos con SALAM.

5.2.5.12.5. Fundamentación

El líquido amniótico teñido de meconio (LAM) está presente aproximadamente en el 13 % de todos los partos. Sin embargo el Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico meconiado (SALAM) solo ocurre en el 5 a 12 % de estos casos, siendo menor el porcentaje en los países desarrollados. SALAM se define como dificultad respiratoria es un recién nacido que ha tenido LAM y sus síntomas no se explican por otra razón. La proporción de casos de SALAM ha disminuido desde 1990, la principal razón para esto ha sido la reducción de los nacimientos después de la 41 semanas de gestación (82,83).

La aspiración de meconio puede producir un bloqueo mecánico parcial resultando en un efecto de válvula donde el aire inhalado puede entrar al alveolo pero no puede salir, produciéndose atrapamiento de aire y desarrollo potencial de fugas aéreas. El riesgo estimado de neumotórax es del 15-33 %. La obstrucción total lleva a colapso alveolar y desarrollo de alteración en la ventilación/perfusión. La presencia de meconio en la vía aérea puede inducir una respuesta inflamatoria, con la liberación de citoquinas que dañan directamente el parénquima pulmonar, permitiendo una fuga proteica y neumonitis con edema pulmonar hemorrágico. Adicionalmente el meconio puede inactivar el surfactante endógeno desplazándolo de la superficie alveolar e inhibiendo su habilidad para disminuir la tensión superficial lo que produce atelectasias, disminución de la distensibilidad y del volumen pulmonar, resultando en una pobre oxigenación y atelectasias, contribuyendo aún más a la alteración en la ventilación/perfusión (84). La acidosis, hipoxemia o hipercapnia asociada a la aspiración de meconio en útero o posnatalmente pueden desarrollar hipertensión pulmonar persistente (84).

La presentación clínica del SALAM depende del grado de hipoxia en útero y la consistencia del meconio inhalado. Los recién nacidos que nacen con meconio espeso y deprimidos al nacimiento tienen más riesgo de complicaciones respiratorias comparados con aquellos que están vigorosos y tienen meconio claro. La dificultad respiratoria con cianosis, quejido, aleteo nasal retracciones y marcada taquipnea se desarrolla rápida y progresivamente después del nacimiento. Al examen físico se evidencia sobreinflación pulmonar con aumento del diámetro anteroposterior "tórax en tonel". A la auscultación se encuentran crépitos y roncus difusos. Los síntomas progresan durante 12 a 24 horas, cuando el meconio migra a la periferia pulmonar. En los cuadros severos es frecuente observar el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente con hipoxemia refractaria (85).

El diagnóstico de SALAM debe sospecharse ante una dificultad respiratoria de comienzo precoz en un neonato con hipoxia intraparto que precisó reanimación, observándose meconio en tráquea e impregnación meconial de piel y cordón umbilical y cuyo SDR no se explique por otra causa (83).

Radiológicamente lo más característico es la presencia de condensaciones alveolares algodonosas y difusas, alternando con zonas de sobredistensión con atrapamiento de aire (86). Es común encontrar neumotórax y neumomediastino. Los gases arteriales muestran hipoxemia. La hiperventilación puede resultar en alcalosis respiratoria, aunque con un cuadro severo usualmente se encuentra acidosis mixta e hipoxemia. La comparación de los valores de saturación de oxígeno en el brazo derecho y una extremidad inferior obtenidos por pulsoxímetro, puede ayudar a identificar a los pacientes con cortocircuito de derecha a izquierda e hipertensión pulmonar. Estos hallazgos se confirman con una ecocardiografía.

Prenatalmente la prevención se apoya en la toma de medidas dirigidas a disminuir la hipoxia crónica y la asfixia intraparto. La succión intraparto de la nasofaringe después de que saliera la cabeza y antes de la salida de los hombros se consideraba el manejo estándar desde hace 25 años basado en el estudio de Carson y colaboradores (87), donde se encontró disminución de la incidencia de SALAM succionando la orofaringe en el periné, durante el parto. En las recomendaciones actuales de reanimación neonatal se encuentra la succión endotraqueal e intubación de cualquier recién nacido no vigoroso sin importar si el meconio es espeso o claro.

Los pacientes con SALAM deben estar idealmente en una unidad de cuidado intensivo neonatal con monitoreo continuo de frecuencia cardíaca, respiratoria, presión arterial y pulso oximetría. En el paciente críticamente enfermo se debe tener acceso arterial, umbilical o periférico, tanto para monitoreo invasivo como para evaluación del estado ácido base, oxigenación y ventilación.

En manejo del recién nacido con SALAM es principalmente de soporte evitando los periodos de hipoxia alveolar que conducen a vasoconstricción pulmonar y al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente. Por lo anterior, se debe suministrar oxígeno buscando tener saturación arterial por encima de 90 mm Hg. Dependiendo de la severidad de la dificultad respiratoria se requiere soporte ventilatorio convencional, el cual va desde oxígeno suplementario y CPAP hasta Ventilación mecánica (VM) y de alta frecuencia (VAFO) (88). Cerca del 30 % de los recién nacidos con SALAM severo requieren VM, encontrándose mejoría en la oxigenación cuando la presión positiva al final de la expiración se mantiene entre 4 y 7, sin embargo, la seguridad de esto no ha sido determinada, puede producir atrapamiento de aire y riesgo de neumotórax. Teniendo en cuenta el alto riesgo de fugas aéreas algunos clínicos prefieren administrar oxígeno al 100 % antes de usar presión positiva. La ventilación de alta frecuencia se utiliza como terapia de rescate cuando ha fallado la ventilación convencional. Algunas

veces el surfactante es administrado a recién nacidos con SALAM, teniendo en cuenta que el meconio inactiva en surfactante endógeno y su producción disminuye por el daño alveolar que se presenta (89).

5.2.5.12.6. Resumen de hallazgos

Es una pregunta dirigida a definir de manera clara los criterios para el soporte ventilatorio de los recién nacidos con SALAM. Basados en la búsqueda de las preguntas 26, 27, 29 y 30 se seleccionó un ensayo clínico con asignación aleatoria desarrollado por Vain (79) que comparó la efectividad de la succión orofaríngea y nasofaríngea con la no succión durante el parto antes de la salida de los hombros, para la prevención de SALAM. Fue realizado en 11 centros hospitalarios de Argentina y uno de Estados Unidos. Entre los desenlaces medidos incluían la incidencia de SALAM y la necesidad de ventilación mecánica por SALAM. Este último estaba definido como cualquiera de los siguientes (1) $paO_2 < 50$ mmHg o saturación de oxígeno $< 92\%$ con una $FiO_2 > 0,7$, (2) $pCO_2 > 60$ mmHg, o (3) Apnea clínicamente significativa o deterioro clínico determinado por el neonatólogo.

En una revisión narrativa de Goldsmith sobre el tratamiento ventilatorio de los recién nacidos con SALAM. Se hace énfasis en el objetivo del manejo, evitar un atrapamiento de aire adicional y la posibilidad de fugas aéreas, se debe de tratar inicialmente con oxígeno, sin presión positiva de ningún tipo. Se debe de mantener la saturación de oxígeno entre 90 y 95 % para una PaO_2 tan alta como de 90 mm Hg, para evitar el desarrollo o empeoramiento de la hipertensión pulmonar persistente neonatal. Se recomienda iniciar la ventilación mecánica en aquellos niños que tienen una $PaO_2 < 50$ mm Hg con una $FiO_2 > 0,7$ a $0,8$, $PCO_2 > 60$ mm Hg o acidosis persistente ($pH < 7,25$), hipertensión pulmonar y compromiso circulatorio con alteraciones en la presión sanguínea sistémica y mala perfusión (90).

Estos criterios fueron discutidos con el GDG quienes por consenso consideraron que eran adecuados para la aplicación en Colombia.

5.2.5.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Estos criterios fueron discutidos con el GDG quienes por consenso consideraron que eran adecuados para la aplicación en Colombia.

5.2.5.12.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.2.5.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

En los recién nacidos con SALAM es beneficioso iniciar soporte ventilatorio precozmente cuando se tengan requerimientos altos de oxígeno y trabajo respiratorio importante, teniendo en cuenta la principal complicación del SALAM, la HTPPN. Los riesgos son la alta posibilidad de fugas aéreas dado la fisiopatología del síndrome, adicionalmente el riesgo de infección asociada al ventilador.

5.2.5.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En caso de tener un hijo con líquido amniótico teñido de meconio, los padres prefieren que se inicie la ventilación mecánica si presentan falla para respirar y el equipo médico lo considera necesario.

5.2.5.12.11. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional. No implica uso de recursos adicionales.

5.2.5.12.12. Vigencia de la recomendación

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

5.2.5.12.13. Recomendaciones para investigación

Evaluar la utilidad de una lista de chequeo para definir extubación en los RN en ventilación mecánica.

5.2.5.12.14. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.2.5.13. Preguntas 27 y 28

5.2.5.13.1. Pregunta 27

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

5.2.5.13.2. Respuesta basada en evidencia

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

5.2.5.13.3. Pregunta 28

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

5.2.5.13.4. Respuesta basada en evidencia

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

5.2.5.13.5. Recomendación Preguntas 27 y 28

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

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

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

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención

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

5.2.5.13.6. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar un soporte ventilatorio en el tratamiento de los recién nacidos con SALAM

5.2.5.13.7. Fundamentación

Los pacientes con SALAM deben estar idealmente en una unidad de cuidado intensivo neonatal con monitoreo continuo de frecuencia cardíaca, respiratoria, presión arterial y pulso oximetría. En el paciente críticamente enfermo se debe tener acceso arterial, umbilical o periférico, tanto para monitoreo invasivo como para evaluación del estado ácido base, oxigenación y ventilación.

En manejo del recién nacido con SALAM es principalmente de soporte evitando los periodos de hipoxia alveolar que conducen a vasoconstricción pulmonar y al desarrollo de hipertensión pulmonar persistente. Por lo anterior, se debe suministrar oxígeno buscando tener saturación arterial por encima de 90 mm Hg. Dependiendo de la severidad de la dificultad respiratoria se requiere soporte ventilatorio convencional, el cual va desde oxígeno suplementario y CPAP hasta VM. Cerca del 30 % de los recién nacidos con SALAM severo requieren VM, encontrándose mejoría en la oxigenación cuando la presión positiva al final de la expiración se mantiene entre 4 y 7, sin embargo, la seguridad de esto no ha sido determinada, puede producir atrapamiento de aire y riesgo de neumotórax. Teniendo en cuenta el alto riesgo de fugas aéreas algunos clínicos prefieren administrar oxígeno al 100 % antes de usar presión positiva. La ventilación de alta frecuencia se utiliza como terapia de rescate cuando ha fallado la ventilación convencional. El surfactante es algunas veces administrado a recién nacidos con SALAM, teniendo en cuenta que el meconio inactiva el surfactante endógeno y su producción disminuye por el daño alveolar que se presenta.

5.2.5.13.8. Resumen de hallazgos

No se encontró evidencia de ensayos clínicos del tratamiento ventilatorio del SALAM. El manejo convencional se basa en la fisiopatología pulmonar de la enfermedad, en la cual se encuentran áreas de atelectasia y áreas de hiperinflación, además de alteración en la ventilación/perfusión y compromiso de la vía aérea, lo que hace difícil el manejo ventilatorio. La estrategia ventilatoria empleada depende del estado y severidad de la enfermedad, especialmente de la presencia o no de hipertensión pulmonar significativa. En los casos sin presencia de hipertensión pulmonar, los objetivos gasométricos son mantener un $\text{pH} > 7.3$, PCO_2 entre 40 y 50 mm Hg y la PO_2 ligeramente por encima de lo esperado para un prematuro con SDR, entre 70 y 80 mm Hg, empleando presión inspiratoria pico (PIP) que no exceda los 25 cm de H_2O , con frecuencias ventilatorias relativamente rápidas (40 a 60 por minuto), una presión positiva al final de la expiración (PEEP) moderada de 4 a 6 cm de H_2O y un tiempo expiratorio adecuado (0,5 a 0,7 seg) para evitar el atrapamiento de aire. En los casos en los que se sospeche atrapamiento de aire el tiempo expiratorio se debe de aumentar a 0,7-0,9 seg, disminuir el PEEP a 3-4 cm de H_2O y la frecuencia ventilatoria para permitir un tiempo inspiratorio de hasta 0,25. En los casos en los que el SALAM se acompaña de HTPPN, la estrategia ventilatoria es diferente, se debe de evitar la hipoxemia intermitente manteniendo la PaO_2 tan alta como 80-100 mm Hg (90). En ambas situaciones

clínicas, con o sin hipertensión pulmonar persistente neonatal (HTPPN), la estrategia de reclutamiento de volumen, con el objetivo de recuperar las áreas de atelectasia y tratar las alteraciones de la ventilación perfusión es la preferida.

Se han usado todos los modos de ventilación mecánica convencional, ninguno ha sido comparado con otro de forma rigurosa. La estrategia más utilizada en el momento son los modos disparados por el paciente (SIMV o A/C), evitando las presiones ventilatorias altas para prevenir posible barotrauma. En caso de requerirse el aumento de parámetros se debe de cambiar a ventilación de alta frecuencia (90). A pesar de la falta de ensayos clínicos, la evidencia sugiere que hay un beneficio de la VAFO como soporte ventilatorio en los neonatos con SALAM severo en los que falla la ventilación convencional. Se han publicado series de bases de datos neonatales que muestran que el 20 a 30 % de los que requieren intubación y ventilación son tratados con ventilación de alta frecuencia, especialmente oscilatoria (91-93).

5.2.5.13.9. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

A pesar de la falta de ensayos clínicos, la evidencia sugiere que hay un beneficio de la VAFO como soporte ventilatorio en los neonatos con SALAM severo en los que falla la ventilación convencional. Se han publicado series de bases de datos neonatales que muestran que el 20 a 30 % de los que requieren intubación y ventilación son tratados con ventilación de alta frecuencia, especialmente oscilatoria (91-93).

5.2.5.13.10. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica y ventilación de alta frecuencia. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.2.5.13.11. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de tratar un recién nacido con SALAM con ventilación mecánica son mejorar la oxigenación y la ventilación; sin embargo, el riesgo más importante dada la fisiopatología de la enfermedad y el compromiso heterogéneo que tiene es la posibilidad de fugas aéreas secundario al uso de presión positiva, así como en compromiso hemodinámico en aquellos niños que requieran parámetros ventilatorios muy altos.

5.2.5.13.12. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres no tienen preferencias por un modo de ventilación específico, esto debe ser decisión de los pediatras y neonatólogos a cargo de la atención de recién nacido. Lo importante es que su hijo esté cómodo y tranquilo.

5.2.5.13.13. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, según la complejidad de la unidad neonatal se debe contar con al menos un ventilador de alta frecuencia.

5.2.5.13.14. Vigencia de la recomendación

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

5.2.5.13.15. Recomendaciones para investigación

Evaluar la efectividad del CPAP en el tratamiento del SALAM no complicado.

5.2.5.13.16. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RN con SALAM que requieren soporte ventilatorio convencional y VAFO.

5.2.5.14. Preguntas 29, 30, 31 y 32

5.2.5.14.1. Pregunta 29

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

5.2.5.14.2. Pregunta 30

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

5.2.5.14.3. Pregunta 31

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

5.2.5.14.4. Pregunta 32

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

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

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

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

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

5.2.5.14.6. Recomendación pregunta 29:

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

Recomendación débil en contra de la intervención

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

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

Recomendación débil a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja $\oplus\ominus\ominus$

5.2.5.14.7. Recomendación preguntas 30 y 31

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

Recomendación débil a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderado ⊕⊕⊖

5.2.5.14.8. Recomendación Pregunta 32

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

Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.2.5.14.9. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de aplicar surfactante en los recién nacidos con SALAM.

5.2.5.14.10. Fundamentación

El tratamiento del Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico Meconiado ha sido controversial un problema, nuevos tratamientos como la ventilación de alta frecuencia y el óxido nítrico inhalado (ONi) se utilizan con frecuencia. Numerosos tratamientos adjuntos como la aplicación de surfactante se han utilizado.

En la alteración que se presenta en el pulmón en los casos de Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico Meconiado se encuentra la interacción de varios elementos como son la obstrucción del flujo aéreo, la disminución del intercambio gaseoso, la alteración en la mecánica pulmonar, la inhibición del surfactante y la hipertensión pulmonar persistente. El surfactante pulmonar es una mezcla de fosfolípidos y proteínas vitales para la función normal del pulmón, su objetivo es la disminución de la tensión superficial, con la finalidad de mantener el volumen alveolar en la espiración. Hay evidencia que la función del surfactante está alterada durante la aspiración de líquido meconiado (89).

En modelos animales se ha encontrado que los ácidos biliares contenidos en el meconio son tóxicos directamente en las células tipo II, que son las encargadas de la producción de surfactante.

En un estudio piloto de siete niños con SALAM tratados con surfactantes, los siete exhibieron una mejoría de la insuficiencia respiratoria (94). De forma similar en otro estudio (95) trataron a 20 neonatos con SALAM grave. Los niños recibieron una dosis intratraqueal de extracto de surfactante bovino (100 mg de fosfolípido/kg). Se observó una mejoría en el índice de oxigenación (IO) y el cociente arterial/alveolar (Pa-Ao2) del 75 % en los neonatos tratados durante las seis horas posteriores a la instilación con surfactante.

La justificación para el uso de surfactante es su potencial en estabilizar al recién nacido y disminuir la necesidad de ECMO, de fugas aéreas y la duración de todas las formas de soporte respiratorio. En cuanto al lavado pulmonar con surfactante diluido se ha propuesto como una alternativa, mejorando el curso natural de la SALAM al remover meconio de la vía aérea y aumentando la función del surfactante (83).

5.2.5.14.11. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática de la literatura (*El Shahed Al, 2007*) en la cual el objetivo era evaluar el efecto de la administración de surfactante en el tratamiento de Síndrome de Aspiración de Líquido Amniótico Meconiado en recién nacidos cercanos al término o de término. Se incluyeron estudios que compararon el tratamiento con surfactantes con el tratamiento habitual de neonatos con SALAM en una población de recién nacidos a término o cercanos al término. El desenlace primario evaluado fue mortalidad y los secundarios fueron: tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), presencia de fugas de aire (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial pulmonar), duración de la ventilación mecánica (días), del suplemento de oxígeno (días), necesidad de suplemento de oxígeno al alta, DBP definida como la necesidad de oxigenoterapia a los 28 días o 36 semanas de edad gestacional, hemorragia intraventricular (cualquier grado) y la HIV grave (grado de III a IV), así como la duración de la estancia hospitalaria (días). Se encontraron cuatro ensayos clínicos con asignación aleatoria controlados. Eran un total de 326 neonatos, no se encontraron diferencias en mortalidad (RR 0,98; IC del 95 %: 0,41 a 2,39). Al evaluar necesidad de requerir ECMO, se ingresaron dos ensayos en los que se evaluó este desenlace (n = 208), encontrando una disminución en los requerimientos de esta de forma significativa (RR 0,64; IC del 95 %: 0,46 a 0,91). El NNT es de seis. Solo en uno de los cuatro estudios (N=40) se informó una reducción estadísticamente significativa de la duración de la estancia hospitalaria (diferencia de medias - ocho días [IC del 95 %: -14 a -3 días]). No hubo diferencias significativas en otros desenlaces evaluados.

En los estudios incluidos en el metanálisis se administraron en promedio cuatro dosis de surfactante con intervalos de seis horas entre ellas.

Se encontró un metanálisis (96) en el cual se incluyeron tanto ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y sin asignación aleatoria en los cuales los pacientes tuvieran SALAM y hubieran utilizado lavado pulmonar con surfactante diluido comparado con no surfactante como control. Se encontraron 2 ECA (n=87) y 8 estudios controlados sin asignación aleatoria (n= 178). Los resultados al hacer el metanálisis encuentran que los lavados con surfactante disminuyen significativamente la mortalidad o necesidad de ECMO (RR 0.34, 95 % CI 0,11, 0,99). Sin embargo, dado que fueron < de 100 niños, los hallazgos no tienen la suficiente evidencia, por lo tanto se requieren más estudios.

Los autores concluyen que en los neonatos con SALAM, la administración de surfactantes podría reducir la gravedad de la enfermedad respiratoria y disminuir el número de neonatos con insuficiencia respiratoria progresiva que requieran apoyo con ECMO. Sin embargo no se encontraron diferencias para los otros desenlaces, además que no se evalúa la eficacia de la aplicación con surfactante comparada o junto a otros tratamientos que actualmente están indicados en muchos niños con SALAM como son el ONi y la VAFO.

5.2.5.14.12. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En la evidencia encontrada se sugiere que tanto la administración de surfactante como el lavado con este, podrían reducir la gravedad de la enfermedad respiratoria y disminuir el número de neonatos que requieran apoyo con ECMO. Sin embargo no se encontraron diferencias para los otros desenlaces, además no se evalúa la eficacia de la aplicación con surfactante comparada o junto a otros tratamientos que actualmente están indicados en muchos niños con SALAM como son el ONi y la VAFO.

5.2.5.14.13. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de surfactante, ventilación mecánica convencional y de alta frecuencia, así como de ONi. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.2.5.14.14. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la aplicación de surfactante exógeno son una mejoría en la oxigenación y ventilación al lograr una disminución de la tensión superficial con reclutamiento alveolar, en los casos del lavado ayudaría a retirar restos de meconio y diluirlo y así disminuir el proceso inflamatorio secundario. Los riesgos son los inherentes a la aplicación del surfactante o la realización del lavado, ya que este podría desencadenar una crisis de hipoxemia en un recién nacido crítico.

5.2.5.14.15. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que se aplique surfactante en los niños nacidos con líquido amniótico meconiado solo en caso de que sea necesario y según criterio médico.

5.2.5.14.16. Implicaciones sobre los recursos

El Surfactante es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.2.5.14.17. Vigencia de la recomendación

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

5.2.5.14.18. Recomendaciones para investigación

La eficacia del tratamiento con surfactante como tratamiento coadyudante al tratamiento con ONi y VAFO.

5.2.5.14.19. Indicadores de adherencia sugeridos

Numero de recién nacidos que tienen diagnóstico de SALAM y se les aplica surfactante pulmonar.

5.2.5.15. Pregunta 33

5.2.5.15.1. Pregunta

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

5.2.5.15.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.2.5.15.3. Recomendación:

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.2.5.15.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar un soporte ventilatorio en el tratamiento de los recién nacidos con SALAM.

5.2.5.15.5. Fundamentación

Estudios experimentales han mostrado un aumento en el crecimiento bacteriano en el líquido amniótico con meconio in vitro. Este crecimiento se da al disminuir la resistencia del huésped, el riesgo de infección intraamniótica se aumenta en presencia de líquido amniótico meconiado. Aunque no hay estudios que muestren que la infección juega un papel en al patogénesis del SALAM, los antibióticos han sido parte del tratamiento de rutina en los casos de SALAM con la finalidad de tratar una infección coexistente o prevenir la neumonía bacteriana secundaria.

Los gérmenes más frecuentemente aislados de la nariz de los recién nacidos a los tres días son el *Staphylococcus epidermidis* (39 %), *aureus* (11 %) y *E. Coli* (8 %). Estos microorganismos solo pueden ingresar al tracto respiratorio por neumonía o sepsis probada debida a intubación endotraqueal después de los tres días de vida.

5.2.5.15.6. Resumen de hallazgos

Se encontraron tres ensayos clínicos sobre el tema, el primero (97), fue con asignación aleatoria en recién nacidos con SALAM con el objetivo de evaluar la utilidad de los antibióticos como parte del manejo de rutina. Se asignaron aleatoriamente al grupo de antibióticos (n=20) donde recibían gentamicina durante siete días, o al grupo de control (n=20) sin recibir antibióticos. El tratamiento de soporte en los dos grupos fue el mismo y fueron comparables en el riesgo basal. En los resultados se encuentra que la severidad y duración de la dificultad respiratoria fue igual en los dos grupos. No se identificó infección en ninguno de los grupos. Se concluyó que el tratamiento empírico con antibióticos no se debe usar en el manejo de rutina de los niños con SALAM.

Se encontró un ensayo clínico controlado (98) cuyo objetivo fue determinar el papel del tratamiento de rutina en el manejo del SALAM. Se excluyeron los niños con posible sepsis, 144 pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, grupo A que recibió ampicilina y gentamicina por siete días comenzando a las 24 o 36 horas de vida y grupo B los controles que no recibieron antibióticos. En tratamiento de soporte en ambos grupos fue el mismo. El desenlace evaluado fue el desarrollo de infección. Se hizo seguimiento hasta los tres meses. Solamente cinco pacientes desarrollaron sepsis con cultivos positivos durante la estancia hospitalaria (tres en el grupo de estudio y dos en el de control). No se encontraron diferencias en los grupos en cuanto a dependencia de oxígeno, día de inicio de alimentación enteral, día en que alcanzan la vía oral plena o duración de la hospitalización. La incidencia de complicaciones fue similar en ambos grupos.

El último estudio fue un ensayo clínico controlado en el cual la hipótesis era que el meconio es estéril y no aumenta el riesgo de neumonía o sepsis en los casos de SALAM, especialmente en aquellos recién nacidos sin factores de riesgo perinatal para infección quienes no necesitan ser intubados para ventilación (99). Se excluyeron del estudio los niños con malformaciones congénitas, infección por TORCHS, malformaciones cardíacas cianóticas, aquellos con fiebre materna, amnionitis, taquicardia fetal, RPMO > 24 horas o con falla respiratoria que requiera ventilación. El grupo de estudio no recibió antibióticos (n=148) y el grupo de antibióticos (n=158) recibió ampicilina 100 mg/kg/día y gentamicina 5 mg/kg/día durante tres días hasta que los cultivos fueran negativos. Se realizó un cultivo de sangre a las seis horas y un segundo cultivo a las 48-72 horas de vida. Ningún cultivo fue positivo ni a las 6 ni 72 horas, no se encontró mortalidad en ninguno de los grupos.

Se encontró una RSL en Cochrane (100) con el objetivo de evaluar la eficacia y los efectos secundarios del uso profiláctico de antibióticos en líquido amniótico teñido de meconio durante el parto para prevenir la infección materna y perinatal. Solo se incluyó un estudio en 120 mujeres embarazadas con líquido teñido de meconio, se comparó el uso de ampicilina-sulbactam (N = 60) versus solución salina (N = 60). No se encontró reducción en la incidencia de sepsis neonatal (RR 1,00, IC 95 % 0,21 a 4,76), ingreso a UCIN neonatal (RR 0,83, IC 95 % 0,39 – 1,78) y endometritis posparto (RR 0,50, IC 95 % 0,18 to 1,38). Sin embargo disminuyó el riesgo de amnionitis (RR 0,29, 95 % CI 0,10 a 0,82).

5.2.5.15.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La evidencia muestra que el uso de antibióticos de rutina en los casos con SALAM no se requiere, solo se debe utilizar en aquellos casos en los cuales la sospecha de una infección intraamniótica concomitante con la SALAM sea alta.

5.2.5.15.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica, así como laboratorio clínico. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.2.5.15.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de recibir antibióticos son indiscutibles en aquellos niños de alto riesgo en los que se sospecha o se confirma una infección, son el pilar fundamental del tratamiento. Sin embargo, los riesgos de recibir antibióticos si no hay una infección probada es que esto puede llevar a que emerjan cepas bacterianas resistentes a los antibióticos

5.2.5.15.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que se inicien antibióticos en los niños nacidos con líquido amniótico meconiado solo en caso de que tengan riesgos de infección y sea necesario, según criterio medico.

5.2.5.15.11. Implicaciones sobre los recursos

Los antibióticos utilizados como primera línea en el tratamiento de los recién nacidos con factores de riesgo de infección son medicamentos incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.2.5.15.12. Vigencia de la recomendación

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

5.2.5.15.13. Recomendaciones para investigación

Estudio observacional con seguimiento de RN con SALAM durante los primeros siete días de vida para evaluar la incidencia de infecciones y factores asociados a esta.

5.2.5.15.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de recién nacidos que presentan SALAM y se les aísla un germen como causa de sepsis temprana.

5.3. Tópico 3. Neumonía neonatal

5.3.4. Tratamiento

5.3.4.12. Pregunta 34

5.3.4.12.1. Pregunta

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

5.3.4.12.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.3.4.12.3. Recomendación:

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

Recomendación débil a favor de la intervención

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

5.3.4.12.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de aplicación de surfactante al recién nacido con neumonía.

5.3.4.12.5. Fundamentación

La neumonía es la infección más común en el neonato y puede ser debido a causas antenatales, perinatales o posnatales. Generalmente hay antecedente de infección ovular o ruptura prolongada de membranas, en que se produce colonización del líquido amniótico con la flora vaginal. Aunque en muchas ocasiones no existen estos antecedentes.

Los gérmenes gram negativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, y otros son frecuentes cuando la enfermedad es secundaria a rupturas prolongadas de membranas. El *Streptococo agalactiae* (estreptococo del grupo B) ocasiona un cuadro agudo acompañado de sepsis que es indistinguible de la enfermedad de membrana hialina. La asociación entre neumonía y conjuntivitis hace pensar en *Chlamydia trachomatis*.

Cuando aparece durante la vida intrauterina es evidente el Síndrome de Dificultad Respiratoria desde el nacimiento, manifestándose con taquipnea, retracciones, aleteo nasal, palidez, cianosis, aspecto tóxico, disminución del murmullo vesicular y signos generales de infección. Ocasionalmente estos signos pueden aparecer después de las primeras 48 horas de vida. En otros niños se manifiesta por agravamiento progresivo del estado general, aparición de fiebre o hipotermia y la perpetuación de dificultad respiratoria que inicialmente pudo ser de origen aspirativo.

En el diagnóstico es muy útil el cuadro hemático con leucocitosis o leucopenia y aumento de las formas inmaduras, así como aumento en los reactantes de fase aguda como la PCR. Las imágenes radiológicas dependen del germen causal, pueden ser neumónicas, atelectásicas, o estar acompañadas de neumotórax o derrame pleural. Cuando el agente infeccioso es el *Estreptococo del grupo B*, los hallazgos son muy semejantes a los encontrados en la enfermedad de membrana hialina.

El tratamiento se basa en la oxigenoterapia y el uso de antibióticos, inicialmente empírico y de amplio espectro con ampicilina más un aminoglicosido buscando cubrir los gérmenes más frecuentemente implicados. En los casos severos se requiere soporte ventilatorio, con CPAP o ventilación mecánica, y soporte inotrópico. Teniendo en cuenta la similitud en la presentación clínica y radiológica se ha empleado el surfactante con buenos resultados como parte del tratamiento en los casos más severos. La evidencia existente que soporte al uso de surfactante en RNT o RNPT tardío con SALAM, en quienes la inactivación de surfactante se ha propuesto como el principal mecanismo de deficiencia de surfactante, similar a la de lo postulado en neumonía congénita.

5.3.4.12.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una RSL de Cochrane (101) la cual se realizó con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con surfactante exógeno en la mortalidad y complicaciones respiratorias de los niños con neumonía bacteriana, para lo cual se buscaron ensayos clínicos en RNPT > 35 semanas con neumonía durante los primeros 28 días de vida. Se identificaron 28 estudios en la búsqueda inicial, sin embargo al evaluarlos solo dos estudios se relacionaban con la pregunta de investigación (102,103), pero se excluyeron estos dos estudios debido a limitaciones en el diseño y la elección de la población de estudio. En ambos estudios se comparaban neonatos con neumonía con RN con SDR. Todos los recién

nacidos recibieron surfactante, por lo que no se contesta la pregunta de que si la aplicación de surfactante fue efectiva en neumonía bacteriana neonatal.

En las recomendaciones de tratamiento con surfactante de la academia canadiense de pediatría se recomienda su aplicación en recién nacidos con neumonía e índice de oxigenación > 15. Ellos sustentan su indicación en un análisis de subgrupos del ensayo clínico controlado de Lotze y colaboradores (104) que encontró en aquellos niños con sepsis y fueron tratados con surfactante tenían un 40 % de disminución en la necesidad de ECMO. Adicionalmente, de una serie de casos de neonatos con neumonía bacteriana, en los cuales el surfactante pareció ser una terapia benéfica.

5.3.4.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

A la fecha no hay evidencia que soporte o rechace la eficacia del surfactante en recién nacidos con neumonía bacteriana. La falta de evidencia impide hacer alguna recomendación sobre el uso de surfactante en la neumonía bacteriana en recién nacidos a término o cerca al término

5.3.4.12.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe de contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.3.4.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de aplicar surfactante exógeno a los pacientes con neumonía se observan en aquellos casos en los que hay una deficiencia secundaria, con producción reducida de surfactante, disfunción o inactivación. Los riesgos son inherentes a la aplicación de surfactante como es la posibilidad de obstrucción del tubo endotraqueal, la producción de hemorragia pulmonar y la potencial producción de reacciones inmunes con la utilización de surfactante de origen animal.

5.3.4.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que se aplique surfactante en los niños con neumonía solo en caso de que sea necesario y según criterio medico.

5.3.4.12.11. Implicaciones sobre los recursos

El Surfactante es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.3.4.12.12. Vigencia de la recomendación

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

5.3.4.12.13. Recomendaciones para investigación

Realiza un ensayo clínico controlado en el que se evalúe la efectividad del surfactante en los RNPR con neumonía neonatal.

5.3.4.12.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RN con neumonía neonatal que recibe surfactante como tratamiento coadyuvante.

5.3.4.13. Pregunta 35

5.3.4.13.1. Pregunta

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

5.3.4.13.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.3.4.13.3. Recomendación:

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

Criterios Clínicos:

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

Criterios de laboratorio

- $PCO_2 > 60$ mm Hg
- $PO_2 < 50$ mm Hg o saturación de O_2 menor de 80% con una FiO_2 de 1.0
- $pH < 7.2$

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la Evidencia Muy baja $\Theta\Theta\Theta$, recomendación basada en opinión de expertos.

5.3.4.13.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de iniciar soporte ventilatorio en RN con neumonía.

5.3.4.13.5. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

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

5.3.4.13.6. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.3.4.13.7. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de conocer las indicaciones de iniciar ventilación en los RN con neumonía neonatal consisten en poder intervenir de forma oportuna y así evitar complicaciones. Los riesgos no son por la selección de las indicaciones para iniciar ventilación mecánica, si no por el procedimiento en sí, como pueden ser neumonía asociada al ventilador, neumotórax y daño pulmonar.

5.3.4.13.8. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que se inicie ventilación mecánica en caso de que su hijo con neumonía presente falla respiratoria.

5.3.4.13.9. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, no implica de recursos adicionales.

5.3.4.13.10. Vigencia de la recomendación

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

5.3.4.13.11. Recomendaciones para investigación

Evaluar la utilidad de definir la intubación y el inicio de soporte ventilatorio en RN con neumonía neonatal utilizando una lista de chequeo.

5.3.4.13.12. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.4. Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN)

5.4.4. Prevención

5.4.4.12. Preguntas 36 y 37

5.4.4.12.1. Pregunta 36

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

5.4.4.12.2. Pregunta 37

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

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

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

Se encontró un estudio controlado que comparó corticoides antenatales contra no uso en cesárea electiva a partir de la semana 37 para la prevención de la TTRN y encontró una reducción en la admisión a URN por dificultad respiratoria. No reporta cambios en la incidencia de desenlaces críticos (mortalidad, incidencia de TTRN). Hay un meta-análisis de estudios de la administración en embarazos prematuros cercanos al término (más de 34 semanas) que muestran que su uso es innecesario ya que la incidencia de dificultad respiratoria (SDR, TTRN) es similar en quienes recibe y quienes no reciben esteroide antenatal, y en el aparte sobre uso de corticoides antenatales para la prevención del SDR del RN se recomienda NO utilizarlos.

5.4.4.12.4. Recomendación Preguntas 36 y 37

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención

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

5.4.4.12.5. Recomendación:

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

Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

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

Recomendación Fuerte en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

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

5.4.4.12.6. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al obstetra en el momento que se decide la interrupción de un embarazo con una cesárea electiva antes de las 38 semanas de edad gestacional.

5.4.4.12.7. Fundamentación

Aunque los datos epidemiológicos son variables, la TTRN ocurre en 3,6 a 5,7/ 1000 RN a término (105). La retención de líquido fetal pulmonar es más común en prematuros (hasta 10 veces más /1000 nacidos), y suele coexistir con otros problemas respiratorios como el SDR y aun enmascararlo.

La TTRN es una de las principales causas de trastornos respiratorios, no solo en los RNT sino también en los llamados RNPT tardíos o sea en los mayores de 34 semanas, justo aquel grupo en el que no se indica la administración de esteroides prenatales. Los factores de riesgo incluyen cesárea con o sin trabajo de parto previo, historia familiar de asma, prematuridad, macrosomía, hijo de madre diabética. Aunque es importante saber que la incidencia de morbilidad respiratoria disminuye en los casos de cesárea con trabajo de parto previo y con parto vía vaginal (106,107).

El nacimiento es precedido por cambios que ayudan a la transición de la vida intrauterina a la extrauterina. Los principales eventos tienen que ver con el pulmón: 1) la salida del líquido pulmonar 2) el establecimiento de la respiración espontánea, 3) la liberación de surfactante 4) la disminución de la resistencia vascular periférica 5) el cierre del cortocircuito de derecha a izquierda de la sangre que va al corazón.

No solo la compresión del tórax fetal durante el trabajo de parto y su salida por el canal del parto lleva a la salida de grandes cantidades de líquido pulmonar, sino también la liberación de adrenalina fetal induce un cambio en el epitelio pulmonar que cambia de facilitador de excreción de cloro a estimulador de la reabsorción de sodio, por aumento de la expresión de los canales de sodio y esto finalmente conduce a la reabsorción de todo el líquido que estaba dentro de los alvéolos pulmonares.

La TTRN es el resultado de la incompleta reabsorción del líquido de los pulmones del RN y representa un importante diagnóstico y dilema terapéutico en las unidades neonatales. Finalmente la TTRN es un síndrome de retención de líquido pulmonar fetal.

El diagnóstico es clínico y radiológico. Es un diagnóstico de exclusión, de otras patologías respiratorias principalmente: SDR, neumonía, neumotórax y anomalías congénitas y otros de origen no respiratorio, sino metabólico.

El aumento de la frecuencia respiratoria, > de 60/min, generalmente 80-90/min, suele ser característico y el tiempo de instalación es variable y puede ser desde 2-12 h después del nacimiento, acompañado de quejido persistente. La severidad es variable, puede ser leve y de corta duración hasta severa acompañada de hipoxemia importante con requerimientos de O₂ de > del 60 % y soporte respiratorio. La duración puede ser prolongada, hasta 72 h. Debido a la dificultad con el diagnóstico diferencial de neumonía, muchos niños reciben antibióticos hasta que los hemocultivos son negativos a las 48 h y los signos radiológicos como la prominencia de la vasculatura perihiliar, edema interlobar y líquido en las fisuras, se resuelva generalmente en 72 h, pero pueden persistir más allá hasta 5-7 días.

Es importante entonces la regla de la observación de las 2 h, monitoreando estrechamente al RN y si hay persistencia de los síntomas y signos, anotados se hospitaliza en la UCIN, con líquidos intravenosos, tamizaje para infección y O₂ según requiera y soporte respiratorio también, como la administración de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), lo que disminuye notablemente el tiempo de evolución de la enfermedad. La mayoría de los desenlaces son favorables y en raras ocasiones termina en casos de hipertensión pulmonar persistente severa que conduzca al paciente a ECMO (106).

5.4.4.12.8. Resumen de hallazgos

Se encontró una RSL (108) en donde se evalúa la administración profiláctica de corticosteroides a la madre para prevenir morbilidad respiratoria en los casos de cesárea electiva en RNT en comparación con placebo o ningún tratamiento. La comparación es la administración profiláctica de betametasona (N = 467) versus el tratamiento habitual sin esteroides (n = 475) en mujeres con embarazos de feto único o doble a término (37 + 0 semanas o más) que se someten a cesárea bajo anestesia general o regional. No se consideraron los embarazos de trillizos por su baja prevalencia. La betametasona profiláctica parece reducir significativamente el riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales por morbilidad respiratoria (RR 0,15, IC 95 %: 0,03 a 0,64). Sin embargo, no hay una reducción estadísticamente significativa en la incidencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal (RR 0,32, IC 95%: 0,07 a 1,58), taquipnea transitoria del recién nacido (RR 0,52, IC 95 %: 0,25 a 1,11), necesidad de ventilación mecánica (RR 4,07, IC 95 % 0,46 a 36,27) y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (MD) -2,14 días, IC 95% -5,58 a 1,30).

La Guía de Práctica Clínica del AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) sobre aplicación de corticoides antenatales en la recomendación núm. 9 en la pregunta ¿quién debe recibir corticosteroides

prenatales? encontraron que estos de deben de dar a todas las mujeres en riesgo de parto prematuro iatrogénico o espontáneo hasta 34 +6 semanas de gestación. Además en todas las mujeres para las cuales se prevé una cesárea electiva antes del 38 +6 semanas de gestación.

Se encontró un ensayo clínico con asignación aleatoria (109) en mujeres con 34-36 semanas de embarazo con riesgo de parto prematuro inminente, usando Betametasona 12 mg o placebo por vía intramuscular durante dos días consecutivos. Se asignaron al azar 320 mujeres, de las cuales 163 fueron asignadas al grupo de tratamiento y 157 a los controles. El análisis final incluyó 143 lactantes y 130, respectivamente. La tasa de síndrome de dificultad respiratoria fue baja (dos (1,4 %) en el grupo de esteroides, uno (0,8 %) en el grupo placebo, $p = 0,54$), mientras que la tasa de taquipnea transitoria fue alta en ambos grupos (34 (24 %) v 29 (22 %), $p = 0,77$). No hubo una reducción en el riesgo de morbilidad respiratoria con el uso de corticosteroides, incluso después del ajuste para los subgrupos de edad gestacional (34-34 +6 semanas, 35-35 semanas +6, y ≥ 36 semanas). El riesgo de morbilidad ajustado fue respiratoria de 1,12 (intervalo de confianza del 95 %: 0,74 un 1,70). Concluyen que el tratamiento prenatal con corticoides en la 34-36 semanas de embarazo no reduce la incidencia de trastornos respiratorios en los recién nacidos.

Otro ensayo pragmático (110), con asignación aleatoria y multicéntrico en mujeres en quienes la cesárea fue planeada a las 37 semanas de gestación o más allá. El grupo de tratamiento recibió dos dosis intramusculares de 12 mg de betametasona en las 48 horas antes del parto. El grupo de control recibió el tratamiento habitual. Consienten participar 998 mujeres, 503 fueron asignadas al azar al grupo de tratamiento. El desenlace primario: ingreso a la unidad de cuidados especiales neonatales. 35 niños entraron en estas unidades con dificultad respiratoria, 24 en el grupo control y 11 en el grupo de tratamiento ($p = 0,021$). La incidencia de la admisión con dificultad respiratoria por lo tanto 0,051 en el grupo control y 0,024 en el grupo de tratamiento con un riesgo relativo de 0,46 a favor del tratamiento (95 % intervalo de confianza 0,23 a 0,93). La betametasona prenatal y retrasar el parto hasta la semana 39 son efectivas para reducir las admisiones a las unidades de cuidados especiales del bebé con dificultad respiratoria después de la cesárea electiva a término.

Un estudio de cohorte (111) con información retrospectiva entre el 1° de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2004 que evalúa la incidencia de los trastornos respiratorios en los recién nacidos únicos, entre 34 y 36 semanas de gestación y que fueron expuestos a corticosteroides prenatales, en comparación con los recién nacidos que no fueron expuestos. Los corticoides utilizados incluyen betametasona, dos dosis de 12 mg administrado por vía intramuscular con 24 horas de diferencia o la dexametasona, 6 mg administrada por vía intramuscular cada 12 horas para un total de cuatro dosis. 1078 neonatos nacidos entre 34 y 36 semanas de gestación fueron evaluados, la información relativa a los corticosteroides prenatales estaba disponible en 1044: 574 neonatos (53,2 %) fueron expuestos a

corticosteroides prenatales y los 470 restantes no (43,6 %). 1018 recién nacidos fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Se diagnosticaron trastornos respiratorios en 140 de los expuestos a esteroides prenatales (24,4 %) y en 382 del grupo no expuesto (81,3 %) ($p < 0,0001$). Desarrollaron RDS 210 recién nacidos (20,6 %): de los cuales 43 fueron expuestos a corticosteroides prenatales y 167 no, (incidencia de SDR fue del 7,5 % y 35,5 %, respectivamente; $p1/40.0001$). Parece ser que la exposición de los embarazos de feto único a los corticosteroides prenatales entre 24 y 34 semanas de gestación se asocia con una incidencia significativamente menor de los trastornos respiratorios en recién nacidos entre las 34 a 36 semanas de gestación. Se necesitan más estudios para determinar si la administración de corticoides prenatales a las mujeres que experimentan trabajo de parto prematuro después de 34 semanas de gestación se asocia con un efecto beneficioso similar.

5.4.4.12.9. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

A pesar de que se encuentran estudios en los cuales se ha evaluado la aplicación de corticoides antenatales, la mayoría son en gestantes con edad gestacional antes de las 34 semanas, se necesitan más estudios para determinar si la administración de corticoides prenatales a las mujeres a las que se les va a realizar cesárea electiva antes de las 38 semanas se asocia con un efecto beneficioso similar. El uso sobre las 34 semanas de EG no está recomendado como práctica de rutina, dado que el SDR es menos frecuente y menos severo.

5.4.4.12.10. Requisitos estructurales

Deben contar con sala de cirugía para la realización de cesáreas electivas, así como disponibilidad de Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con equipos de ventilación invasiva y no invasiva. Se requiere de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.4.4.12.11. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los potenciales beneficios de la aplicación de corticoides son estimulación de la producción y liberación de surfactante, así como favorecer la absorción del líquido pulmonar. Los riesgos son un potencial efecto a nivel sistema nervioso central (SNC); se ha descrito una reducción significativa del perímetro cefálico dado por una disminución del tamaño cerebral.

5.4.4.12.12. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que solo se les realice cesarea en caso de que se este seguro en la madurez de su bebe, no antes de tiempo.

5.4.4.12.13. Implicaciones sobre los recursos

La realización de cesáreas no implica recursos adicionales a los que se tienen en los niveles II y III de atención donde se realizan estas.

5.4.4.12.14. Vigencia de la recomendación

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

5.4.4.12.15. Recomendaciones para investigación

Se requiere un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria con buen tamaño de muestra e idealmente multicéntrico en el cual se evalúe la efectividad de los corticoides prenatales en la disminución del SDR en los RNPT tardíos y a término límite.

5.4.4.12.16. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de recién nacidos pretérmino tardío y término límite (35-37 semanas de gestación) que presentan SDR y requieren ingreso a UCIN

5.4.5. Tratamiento

5.4.5.12. Pregunta 38

5.4.5.12.1. Pregunta

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

5.4.5.12.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.4.5.12.3. Recomendación:

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

Criterios Clínicos:

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

Criterios de laboratorio

- $PCO_2 > 60$ mm Hg
- $PO_2 < 50$ mm Hg o saturación de O_2 menor de 80% con una FiO_2 de 1.0
- $pH < 7.2$

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la Evidencia Muy baja $\oplus\oplus\oplus$, recomendación basada en opinión de expertos.

5.4.5.12.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, pediatra, neonatólogo, personal de enfermería y terapia respiratoria en la decisión de iniciar soporte ventilatorio en el recién nacido con TTRN.

5.4.5.12.5. Fundamentación

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1966 por Avery y colaboradores (112). Se denominó también "pulmón húmedo", "taquipnea neonatal", "síndrome de dificultad respiratoria tipo II" y, más recientemente, maladaptación pulmonar. Predomina en el neonato a término, pero también se observa en pretérmino. Aunque los datos epidemiológicos son variables, la TTRN ocurre en 3,6 a 5,7/ 1000 RN a término (105), hasta valores como 0.33 – 0.55 % (107).

La TTRN representa un edema pulmonar transitorio secundario a reabsorción tardía de líquido pulmonar fetal. El aumento de volumen de líquido produce una reducción en la distensibilidad pulmonar y un aumento de la resistencia de vías aéreas. Los recién nacidos por cesárea electiva tienen

mayor riesgo de presentarla debido a la falta de la presión que el canal del parto ejerce sobre el tórax, con la respectiva compresión torácica. Algunos autores consideran que la TTRN pueda deberse a una deficiencia leve de surfactante. En cualquier caso, lo que se produce es un retraso en el proceso de adaptación pulmonar a la vida extrauterina, que habitualmente se produce en minutos y en estos neonatos se prolonga durante varios días.

Entre los factores de riesgo para presentar la TTRN se encuentran la cesárea electiva, sexo masculino, macrosomía, sedación materna excesiva, trabajo de parto prolongado, fosfatidilglicerol negativo en el líquido amniótico, sobrecarga de líquido a la madre, asma materna, ser hijo de madre diabética, asfixia al nacer, pinzamiento tardío del cordón umbilical, parto en presentación podálica y policitemia fetal (111,113).

La clínica se caracteriza por un cuadro de dificultad respiratoria presente desde el nacimiento, en el que predomina la taquipnea que puede llegar a 100-120 respiraciones por minuto, solapándose en ocasiones con la frecuencia cardíaca. La presencia de quejido, cianosis y retracciones es poco común, aunque pueden observarse en las formas más graves de TTRN. La clínica puede agravarse en las primeras 6-8 horas, para estabilizarse a partir de las 12-14 horas y experimentar una rápida mejoría de todos los síntomas, aunque puede persistir la taquipnea con respiración superficial durante 3-4 días. La auscultación pulmonar puede mostrar disminución de la ventilación.

Los hallazgos en la radiografía de tórax están mal definidos, se pueden encontrar placas normales o hiperinsuflación, infiltrados intersticiales con reforzamiento parahiliar, derrame en cisuras, presencia de líquido pleural, cardiomegalia leve e incluso, patrón reticulogranular. Los gases arteriales revelan acidosis respiratoria e hipoxemia leve a moderada. Dado que la clínica y la radiología son inespecíficas, el diagnóstico es a menudo de exclusión, se deben descartar otras causas de taquipnea como neumonía (los antecedentes prenatales habitualmente sugerirán infección) y deben realizarse los estudios pertinentes para descartar esta etiología (hemograma, proteína C reactiva y cultivos), cardiopatía, hiperventilación central, trastornos metabólicos (como hipoglucemia entre otros), hipotermia o hipertermia y policitemia e hiperviscosidad. Ocasionalmente puede plantearse diagnóstico diferencial con la aspiración de líquido amniótico meconial e incluso con enfermedad de membrana hialina (EMH) leve, sobre todo si se trata de un prematuro de 35-36 semanas.

La TTRN es generalmente benigna y autolimitada, responde bien a la oxigenoterapia. El soporte respiratorio implica un amplio rango de acciones que van desde el uso de oxígeno suplementario hasta la ventilación mecánica. Cuando se hace un diagnóstico de falla ventilatoria, está indicada la ventilación asistida. Los criterios de falla ventilatoria son clínicos y gasométricos: aumento de la frecuencia respiratoria y del trabajo respiratorio, apnea, cianosis, palidez, desaturaciones, taquicardia, jadeos. Y

los criterios gasométricos, que aunque difieren de centro a centro, se está de acuerdo en severa hipoxemia que no mejora con el O₂, y la pCO₂ cuya indicación para soporte ventilatorio, ha cambiado en los últimos años: >60-65 mmHg con un pH < 7,2. (114)

Durante la enfermedad se debe evitar la sobrecarga de líquidos. Si la frecuencia respiratoria está por debajo de 60 respiraciones por minuto, se permite la alimentación oral; si la frecuencia está entre 60 y 80 respiraciones por minuto, la alimentación debe ser por sonda orogástrica. Si la frecuencia es mayor de 80 respiraciones por minuto se debe suspender la alimentación hasta que se establezca el cuadro clínico. El uso de diuréticos no ha disminuido la duración de los síntomas respiratorios ni los días de permanencia en el hospital. Una evolución desfavorable nos debe hacer pensar en otro diagnóstico. La recuperación normal de la enfermedad se espera que ocurra entre 2 y 5 días y no deja secuelas pulmonares.

5.4.5.12.6. Resumen de hallazgos

No existen estudios en los cuales se defina la indicación para ventilación en los pocos casos de RN con TTRN que lo requieren.

5.4.5.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

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

5.4.5.12.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.4.5.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de conocer las indicaciones de iniciar ventilación en los RN con TTRN consisten en poder intervenir de forma oportuna y así evitar complicaciones. Los riesgos no son por la selección de las indicaciones para iniciar ventilación mecánica, sino por el procedimiento en sí, como pueden ser neumonía asociada al ventilador, neumotórax y daño pulmonar.

5.4.5.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que solo en los casos en los que haya evidencia de falla ventilatoria se inicie soporte ventilatorio.

5.4.5.12.11. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, no implica de recursos adicionales.

5.4.5.12.12. Vigencia de la recomendación

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

5.4.5.12.13. Recomendaciones para investigación

Se deben de realizar estudios de investigación descriptivos observacionales en los cuales se identifiquen las indicaciones para iniciar soporte ventilatorio no invasivo e invasivo.

5.4.5.12.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RN con TTRN que requieren soporte ventilatorio invasivo y no invasivo.

5.4.5.13. Pregunta 39

5.4.5.13.1. Pregunta

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

5.4.5.13.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.4.5.13.3. Recomendación:

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.4.5.13.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar o no ECMO en el paciente con SALAM.

5.4.5.13.5. Fundamentación

El líquido amniótico teñido de meconio ocurre entre el 8 al 20 % de todos los nacimientos; de los recién nacidos afectados, del 1 al 9 % desarrollan SALAM; además del 25 al 30 % de estos pacientes requieren algún tipo de maniobra de reanimación en sala de partos y posterior ingreso a unidad de cuidados intensivos (151)

El meconio es un fluido viscoso, de color verde oscuro compuesto en su mayor parte por agua, aunque también incorpora lanugo, células epiteliales, secreciones intestinales incluyendo bilis. Su producción inicia a la altura del intestino delgado entre la semana 10 a 14 de gestación; raramente se encuentra en el líquido amniótico antes de la semana 34. La causa clara de la expulsión de meconio al líquido amniótico aún no es conocida, la mayoría de hipótesis vinculan la hipoxia como factor desencadenante, algunos datos experimentales han demostrado que la compresión cefálica o del cordón umbilical desencadenan un estímulo vagal que aumenta la peristalsis intestinal y posterior relajación de esfínter anal con el consecuente paso de meconio al líquido amniótico. (152)

El manejo inmediato de estos recién nacidos se basa en las recomendaciones dadas en la guía de reanimación neonatal, donde se identifica qué recién nacidos son vigorosos o no, y a estos últimos se les realiza intubación orotraqueal inmediata, con aspiración traqueal de meconio a través de este tubo, y posteriores medidas de reanimación. (153)

El compromiso pulmonar secundario a la aspiración de meconio resulta de tres factores principales: neumonitis química, inactivación del surfactante y obstrucción mecánica de la vía aérea, las cuales en diferente medida contribuyen a la alteración del intercambio gaseoso, llevando a hipoxia y vasoconstricción pulmonar, de esta manera luego del nacimiento, en lugar de presentarse la caída

fisiológica en las resistencias vasculares pulmonares, se produce una elevación sostenida de estas secundarias a la vasoconstricción, generando un síndrome de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, con su consecuente cortocircuito de derecha a izquierda a través del ductus arterioso y el foramen oval, y secundario a esto hipoxemia severa.

La ventilación mecánica se requiere en el 30 % de pacientes con SALAM, en estos pacientes la administración de surfactante pulmonar exógeno ha demostrado mejorar el cuadro, si las estrategias ventilatorias convencionales fallan, está indicada la ventilación de alta frecuencia, así como la administración de óxido nítrico y apoyo vasopresor e inotrópico. (154). En los casos en los que no haya respuesta al tratamiento está indicada la ECMO, la cual incrementa la tasa de supervivencia del 80 al 94 % en los pacientes con SALAM e HTPPN. (152)

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se define como el uso de una máquina corazón-pulmón modificada, combinada con un oxigenador de membrana para proporcionar soporte cardiopulmonar para pacientes con falla cardíaca o pulmonar en los cuales las terapias convencionales han fracasado. La mayoría de las causas de falla respiratoria neonatal son autolimitadas y el ECMO le otorga tiempo al tejido pulmonar para recuperarse y que la hipertensión pulmonar se revierta (155,156).

Los criterios para el uso de ECMO son los siguientes (155):

- $AaDO_2 > 605-620$ mmHg por 4 a 12 h
- Índice de oxigenación $> 35-60$ por 0,5 a 6 horas.
- $PaO_2 < 35$ a < 60 por 2 a 12 horas
- $PH < 7,25$ por 2 horas, asociado a hipotensión refractaria
- Los requisitos para poder realizarla son:
- Edad gestacional > 34 semanas y/o peso al nacer $> 2000g$
- Ausencia de coagulopatía importante
- No hemorragia craneana mayor
- Ausencia de cardiopatía congénita no corregible
- Ausencia de anomalías congénitas fatales

5.4.5.13.6. Resumen de hallazgos

Bartlett y colaboradores, 1985 (157). Fue el primer ensayo clínico realizado con ECMO después de series de casos temporales que mostraban un aparente beneficio, realizado en la Universidad de Michigan. Este ensayo utilizó un "juego al azar-el ganador-" método estadístico en el que se influyó en la

posibilidad de asignar al azar a un niño a un tratamiento u otro por el resultado del tratamiento de cada paciente en el estudio. El juicio concluyó con solo un paciente asignado al brazo convencional que murió y 11 que recibieron ECMO y sobrevivieron.

O'Rourke y colaboradores, 1989 (158). Treinta y nueve recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente severa e insuficiencia respiratoria que cumplían los criterios para el 85 % de probabilidad de morir, fueron incluidos en un ensayo aleatorizado en el que se comparó la oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) con el tratamiento médico convencional (TMC). En la fase I, cuatro de cada diez bebés en el grupo TMC murieron y sobrevivieron nueve de nueve bebés en el grupo de ECMO. La aleatorización se interrumpió después de la muerte TMC en cuarto lugar, como estaba previsto antes de iniciar el estudio, y los próximos 20 bebés fueron tratados con ECMO (fase II). De los 20, sobrevivieron 19. Los tres grupos de tratamiento (TMC y la ECMO en la fase I y la oxigenación por membrana extracorpórea, la fase II) fueron comparables en la severidad de la enfermedad y la ayuda de un respirador mecánico. La supervivencia global de los recién nacidos tratados con ECMO fue del 97 % (28 de 29) en comparación con el 60 % (6 de 10) en el grupo TMC (P menor que 0,05).

UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation (159). Entre 1993 y 1995, 185 recién nacidos a término (edad gestacional al nacer mayor o igual a 35 semanas, peso al nacer mayor o igual a 2 kg) recién nacidos con insuficiencia respiratoria grave (índice de oxigenación $> 0 = 40$) fueron reclutados de 55 hospitales y asignados en forma aleatoria para ser remitidos a uno de los cinco centros especializados para el ECMO o a la continuación del tratamiento convencional intensivo en el hospital original. Los diagnósticos más frecuentes fueron la hipertensión pulmonar persistente debido a la aspiración de meconio, hernia diafragmática congénita, aislada circulación fetal persistente, sepsis y síndrome de dificultad respiratoria idiopática. De los recién nacidos asignados a ECMO el 84 % recibieron este apoyo. El reclutamiento para el ensayo se detuvo antes de tiempo (noviembre de 1995) por el comité directivo del ensayo con el asesoramiento del comité independiente de monitoreo de datos, debido a que los datos acumulados mostraban una clara ventaja con ECMO. Se inscribieron 124 niños antes de diciembre de 1994, los que sobrevivieron a una año de edad han sido sometidos a evaluación neurológica a esa edad (por uno de los tres pediatras de desarrollo que desconocen la asignación al tratamiento). En total, 81 (44 %) recién nacidos murieron antes de salir del hospital, y se sabe que dos han muerto posteriormente. Las tasas de mortalidad difieren entre los dos grupos del ensayo, 30 de 93 lactantes asignados ECMO murieron en comparación con el 54 del 92 de atención asignados al tratamiento convencional. El riesgo relativo fue 0,55 (IC del 95 % 0.39-0.77, $p = 0,0005$). El beneficio de la oxigenación por membrana extracorpórea también se encontró para la medida de resultado primaria de muerte o discapacidad en un año (entre los 124 niños inscritos antes de diciembre de 1994). Un niño de cada grupo tiene una discapacidad severa

(cociente de Griffiths generales de desarrollo de los <50, o no comprobable) y 16 (diez ECMO, seis manejo convencional) tienen impedimentos con un menor grado de discapacidad.

Mugford colaboradores, 2008 (160) Sintetiza tres ensayos clínicos de los EEUU y uno en el Reino Unido que reclutaron grupos clínicamente similares de los bebés (236 en total). Dos ensayos excluyeron niños con hernias diafragmáticas congénitas y en dos, la transferencia de OMEC implicó transportarlos una distancia considerable. Todos, excepto el ensayo del Reino Unido tenían un número muy reducido de pacientes. Dos de los ensayos utilizaron una aleatorización convencional con bajo potencial de sesgo, los otros dos utilizaron diseños menos usuales que han dado lugar a dificultades en su interpretación. Los cuatro ensayos mostraron un beneficio significativo de la oxigenación por membrana extracorpórea en la mortalidad (RR 0,44, IC 95 %: 0,31 a 0,61), especialmente para los recién nacidos sin hernias diafragmáticas congénitas (RR 0,33, IC 95 %: 0,21 a 0,53). Sólo el ensayo del Reino Unido informó sobre la muerte o la discapacidad en uno y cuatro años, sin embargo en la síntesis estadística se usan una serie de desenlaces que evalúan la discapacidad a mediano y corto plazo, desenlace que implica el riesgo de un sesgo de clasificación pues se trata de niños gravemente enfermos, con alta mortalidad y gran frecuencia de secuelas en los sobrevivientes aun sin el tratamiento. Conclusiones de los revisores: Una política de uso de oxigenación por membrana extracorpórea en niños maduros con falla respiratoria severa pero potencialmente reversible llevaría a dar lugar a una supervivencia significativamente mejor sin aumentar el riesgo de discapacidad severa entre los supervivientes. Se necesitan estudios adicionales para refinar las técnicas de ECMO, para considerar el momento óptimo para la introducción de oxigenación por membrana extracorpórea, para identificar qué niños son más propensos a beneficiarse, y para hacer frente a las consecuencias a largo plazo de la oxigenación por membrana extracorpórea neonatal durante la infancia y vida adulta.

5.4.5.13.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una técnica de reciente aplicación en Colombia, solo se cuenta con dos centros capacitados para realizarla y su experiencia es más en niños con indicación cardíaca y no tanto respiratoria. Sin embargo, la evidencia apoya su utilización en situaciones en las que existe insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia cardiorrespiratoria con falta de respuesta a los tratamientos convencionales, como única opción terapéutica.

5.4.5.13.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica y todo el equipo para la realización de ECMO. Debe contar con personal capacitado y con monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.4.5.13.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Habiendo sido un tratamiento cuestionado por los riesgos que entrañan la canulación vascular, la anticoagulación y el riesgo de accidentes relacionados con una técnica tan compleja, actualmente existe suficiente evidencia que demuestra cómo en situaciones de gravedad en las que la respuesta al tratamiento convencional es insuficiente o ineficaz, frente a este la ECMO obtiene mejor supervivencia sin incrementar las secuelas. Además, en aquellas situaciones en las que el fallo de la bomba cardíaca o la presencia de insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico, la ECMO es entonces la única alternativa terapéutica.

5.4.5.13.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres no tienen preferencias en cuanto a esta terapia, ya que solo hay dos centros en el país donde se realiza. Consideran que con un tratamiento adecuado no lo van a necesitar.

5.4.5.13.11. Implicaciones sobre los recursos

Esta recomendación tiene implicaciones importantes en los recursos, ya que en el país solo hay dos centros de ECMO, lo ideal sería tener al menos uno en las principales ciudades del país, así como un sistema de remisión y contra remisión adecuado.

5.4.5.13.12. Vigencia de la recomendación

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

5.4.5.13.13. Recomendaciones para investigación

El GDG considera que en el momento no se requieren investigaciones adicionales relacionadas con ECMO.

5.4.5.13.14. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica, no es un procedimiento de rutina, sino de rescate en los casos en los que han fallado todas las otras opciones terapéuticas.

5.5. Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN)

5.5.4. Diagnóstico

5.5.4.12. Pregunta 40

5.5.4.12.1. Pregunta

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

5.5.4.12.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.5.4.12.3. Recomendación:

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

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

Recomendación débil a favor de la intervención

Calidad de la Evidencia Muy baja $\ominus\ominus\ominus$, recomendación basada en opinión de expertos.

5.5.4.12.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, pediatra y/o al neonatólogo en el diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica, secundaria a HTPPN.

5.5.4.12.5. Fundamentación

La ecocardiografía es una herramienta vital en el tratamiento clínico del recién nacido con falla respiratoria hipoxémica severa. La evaluación inicial es importante para descartar enfermedades estructurales cardíacas que causen hipoxemia. Lesiones como coartación de la aorta, retorno venoso pulmonar anómalo, arco aórtico interrumpido, estenosis aórtica crítica y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, si se tratan con NOi podrían presentar una hipoperfusión sistémica que retardaría el diagnóstico definitivo. La evaluación con ecocardiografía es un esencial componente en el manejo de la HTPPN. No todos los recién nacidos hipoxémicos tienen signos ecocardiográficos de HTPP. La hipoxemia puede ser causada por un cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar o por alteración de la ventilación/perfusión asociada con la enfermedad pulmonar severa y, en circunstancias inusuales el cortocircuito de derecha izquierda puede también ocurrir a través de las colaterales pulmonares a la circulación sistémica. Adicionalmente, el cortocircuito extrapulmonar de derecha-izquierda por el foramen oval y/o conducto arterioso también complica la insuficiencia respiratoria hipoxémica, y debe ser evaluado para determinar el tratamiento inicial y para evaluar la respuesta a este (115).

Los pacientes con enfermedad grave del parénquima pulmonar sin hipertensión pulmonar pueden mostrar inestabilidad marcada en la oxigenación, y por lo tanto, este criterio por sí solo no es suficiente para diagnosticar la hipertensión pulmonar persistente. Las mediciones de la oxigenación arterial pre y post-ductal pueden proporcionar indicios sobre la presencia de hipertensión pulmonar persistente, pero la coartación de la aorta puede presentarse con marcada disminución de la saturación posductal, sin disminuir la presión arterial, cuando el extremo del conducto arterioso es muy patente. El estándar de oro para la determinación de la resistencia vascular pulmonar consiste en evaluaciones directas de la presión arterial pulmonar y el flujo sanguíneo. Sin embargo, la instrumentación de los recién nacidos críticamente enfermos con hipertensión pulmonar persistente no es prudente debido a la posibilidad de eventos vasoespásticos que causan un deterioro agudo. Por otra parte, el uso de un catéter Swan-Ganz no es práctico debido a las limitaciones de tamaño, la presencia de cortocircuito ductal (invalidando las mediciones por termodilución del gasto cardíaco), y el uso de la vena yugular interna derecha para una óptima localización (es decir, el mismo sitio de canulación ECMO). Por lo tanto, en la práctica clínica, el estándar de oro para la definición de HPP se basa en los hallazgos ecocardiográficos de cortocircuito derecha a izquierda, la derivación de la sangre en el foramen oval y/o del conducto arterioso, y las estimaciones de la presión arterial pulmonar. La presión arterial pulmonar se puede

medir de forma fiable en la mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar persistente severa, pero las medidas más importantes realizadas con ecocardiografía son de la importancia funcional de la resistencia vascular pulmonar elevada (es decir, el cortocircuito de derecha-izquierda) (115).

La resistencia vascular pulmonar (PVR) elevada por sí sola no causa directamente la hipoxemia, hay otros signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar (por ejemplo, el aumento de los intervalos de tiempos sistólicos del ventrículo derecho y aplanamiento del tabique), pero son menos útiles. Es decir, HTPPN se define por la determinación ecocardiográfica de la mezcla venoarterial extrapulmonar (cortocircuito de derecha-izquierda en el foramen oval y/o persistencia del conducto arterioso), no simplemente la evidencia de aumento de PVR. Es también importante observar que HTPPN es un síndrome dinámico, que requiere atención vigilante a todos los aspectos de la tríada cardiopulmonar y que requiere reevaluación (radiografía de tórax, ecocardiografía, etc.) cuando el curso clínico varía desde lo esperado (115).

En conclusión, la evaluación ecocardiográfica inicial determina las causas de hipoxemias funcionales y estructurales. Las ecocardiografías seriadas son importantes para determinar la respuesta a intervenciones y evaluar aquellos casos en los que no hay mejoría con un deterioro clínico progresivo.

5.5.4.12.6. Resumen de hallazgos

En la literatura no se encontraron estudios que evalúen el desempeño diagnóstico de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN).

5.5.4.12.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No hay evidencia del desempeño de las pruebas para el diagnóstico de HTPPN. En reunión de expertos y del GDG se definieron por consenso los criterios para el diagnóstico de HTPPN.

5.5.4.12.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.5.4.12.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Hacer un diagnóstico oportuno y correcto de la HTPPN permite hacer una intervención adecuada e iniciar el tratamiento de forma precoz. Hacer un diagnóstico correcto no genera riesgos, el único sería no contar con las herramientas para hacerlo, con las consecuencias inherentes a no tener un diagnóstico oportuno.

5.5.4.12.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres no tienen preferencias en como hacer el diagnóstico de HTPPN, están de acuerdo con que se realicen las pruebas necesarias para hacerlo.

5.5.4.12.11. Implicaciones sobre los recursos

Para el diagnóstico de HTPPN no se requiere de recursos adicionales a los que se cuenta en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

5.5.4.12.12. Vigencia de la recomendación

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

5.5.4.12.13. Recomendaciones para investigación

Estudios que permitan evaluar los criterios clínicos y ecocardiográficos utilizados para el diagnóstico de HTPPN.

5.5.4.12.14. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.5.5. Tratamiento

5.5.5.1. Preguntas 41 y 42

5.5.5.1.1. Pregunta 41

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

5.5.5.1.2. Pregunta 42

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

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

La administración de ONi a dosis entre 20 y 40 ppm en recién nacidos a término o cercanos al término con falla hipoxémica por HTPPN, sin cardiopatía estructural y sin hernia diafragmática reduce significativamente la necesidad de ECMO, mejora agudamente los índices de oxigenación y por estos efectos podría asociarse con una disminución en la mortalidad.

5.5.5.1.4. Recomendación

41. Se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido, $\geq$ de 34 semanas y < 14 días de edad, con una $PaO_2 < 100$ mm Hg con oxígeno a una FiO_2 de 1,0 y/o índice de oxigenación > 25 , en dos medidas con al menos 15 minutos de diferencia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

42. Se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado (ONi) en el recién nacido con hipertensión pulmonar persistente, a dosis de 20 ppm. La respuesta esperada es de mejoría en la PaO_2 o en el índice de oxigenación (IO), si no hay respuesta el ONi debe ser discontinuado.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.5.5.1.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de usar ONi en el paciente con HTPPN.

5.5.5.1.6. Fundamentación

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPPN) es el resultado de una adaptación a la transición de la circulación perinatal de una forma anormal. En un síndrome con características fisiopatológicas comunes: Elevación de la resistencia vascular pulmonar sostenida, disminución de la perfusión de los pulmones y cortocircuito de derecha a izquierda continuo a través de los canales fetales (foramen oval y ductus arterioso). La HTPPN afecta del 2 al 6 por 1000 nacidos vivos y complica el curso de 10 % de todos los neonatos admitidos en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal,

adicionalmente es responsable del 8 al 10 % del riesgo de muerte y 25 % del riesgo de morbilidad en el neurodesarrollo a largo plazo (116).

La HTPPN ocurre asociada a un grupo diverso de enfermedades respiratorias neonatales, generalmente presenta uno de tres patrones: 1. Vasculatura pulmonar estructuralmente normal pero con vasoconstricción anormal, el cual incluye diagnósticos como el Síndrome de Aspiración de Meconio (SALAM), Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) y sepsis, que es el más común. 2. Una vasculatura estructuralmente anormal que se origina en un remodelamiento antenatal y se denomina frecuentemente hipertensión pulmonar neonatal idiopática y 3. Una vasculatura hipoplásica, como la que se observa en la hernia diafragmática congénita o displasia alveolocapilar (117).

Las manifestaciones clínicas de la HTPPN incluyen una saturación de oxígeno diferencial (mayor en la extremidad superior derecha comparado con las inferiores), oxigenación lábil e hipoxemia severa pesar de estrategias mecánicas óptimas para expandir los pulmones. Infortunadamente estos hallazgos no son específicos de HTPPN y se requiere de ecocardiografía para descartar enfermedad cardíaca congénita y cortocircuito extrapulmonar.

El objetivo principal del tratamiento de la HTPPN es la vasodilatación pulmonar selectiva. En todos los casos, se debe de optimizar la función pulmonar, el oxígeno suministrado y el soporte de la función cardíaca. Estrategias de reclutamiento alveolar como la ventilación de alta frecuencia (VAF) y la administración de surfactante exógeno son de gran utilidad en las enfermedades asociadas a enfermedad del parénquima pulmonar. También es importante evitar los estímulos que promueven la vasoconstricción pulmonar como la hipoxemia y acidosis severa.

El óxido nítrico (ON) es una molécula de gas producida endógenamente por la conversión de arginina a citrulina por la enzima óxido nítrico sintetasa, se difunde al músculo liso vascular y estimula la actividad de la guanilato ciclasa e incrementa el GMPc, el cual media la vía de la vasodilatación. EL ON inhalado (ONi), es un gas incoloro e inodoro, compuesto por 0,8 % de óxido nítrico y 99,2 % de nitrógeno, que administrado vía inhalatoria se difunde rápidamente a través de la membrana alveolocapilar, se une a la hemoglobina y una vez en la circulación es reducido por la metemoglobina reductasa. EL ONi es de rápida acción, por lo tanto tiene pocos efectos sistémicos en la circulación general y lo hace selectivo para la circulación pulmonar. Disminuye la resistencia vascular pulmonar, mejora la ventilación-perfusión, y reduce el cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda a través del foramen ovale y del ductus lo que contribuye a mejorar la oxigenación y la estabilización hemodinámica.(118)

Desde 1999 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de ONi para el tratamiento de los pacientes con falla respiratoria hipóxica neonatal causada por HPPN y las enfermedades que la favorecen: SDR, Síndrome de Aspiración de Meconio, neumonía, sepsis, hernia diafragmática congénita y algunas anomalías cardíacas.(119).

El ONi está indicado en los recién nacidos pretérmino > de 34 semanas y en los de término, con falla respiratoria aguda hipoxémica, cuando tengan una PaO₂ < 100 mm Hg con una FiO₂ de 1,0 y un IO > de 15 a 25. La evidencia ecocardiográfica de HTPPN no siempre estaba presente (114,120). El NOi no beneficia a los pacientes con hernia diafragmática, no mejora la oxigenación, no disminuye la mortalidad, aunque sí aumenta los requerimientos de ECMO, sin mejores resultados (121,122). También es útil para el manejo pre y posoperatorio de pacientes hipóxicos con hipertensión pulmonar relacionada con enfermedad cardíaca congénita (123).

5.5.5.1.7. Resumen de hallazgos

En la literatura predominan los estudios primarios y agregativos sobre el efecto del uso del óxido nítrico en el Síndrome de Dificultad Respiratorio Neonatal del Recién Nacido Prematuro. Para la fecha se da por aceptado el efecto positivo de esta intervención en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido a término o cercano al término y cuando no está asociada a hernia diafragmática o cardiopatía congénita. Se identificaron dos revisiones sistemáticas de literatura (123,124) con recién nacidos a término o cercanos al término y una revisión literaria (125) que intenta resumir las diferentes indicaciones, dosis y desenlaces que se le ha dado al óxido nítrico en estudios observacionales y ensayos clínicos, la mayoría de ellos reportados en las revisiones señaladas. En todos los casos el diagnóstico de la condición requiere la práctica de una ecocardiografía que descarte anomalía estructural. Oliveira publica su metanálisis en el 2000, en el 2009 el metanálisis publicado por Finer incluye todos los estudios previamente analizados más la nueva evidencia a la fecha, además realiza un análisis por subgrupos, aislando aquellos ensayos en donde se permitía el uso del óxido nítrico en los controles.

En los resultados del estudio de Finner (123) encontramos beneficio del uso de óxido nítrico inhalado en los desenlaces: muerte, necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), falla en la oxigenación y trastorno del desarrollo cuando es usado para recién nacidos a término con hipertensión pulmonar persistente. La reducción parece ser enteramente una reducción en la necesidad de ECMO, la mortalidad no se reduce. La oxigenación mejora en aproximadamente el 50 % de los niños que recibieron óxido nítrico. El índice de oxigenación disminuye en un promedio (ponderado) de 15,1 entre 30 y 60 minutos después de comenzar la terapia y la PaO₂ aumenta en una media de 53 mmHg (123).

Oliveira encontró que para los bebés sin hernia diafragmática congénita, el NO inhalado no cambió la mortalidad (odds ratio típico: 1.04, IC 95 %: 0,6 to1.8), la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea se redujo (riesgo relativo: 0,73, IC 95 %: 0,60 a 0,90) , y la oxigenación se ha mejorado (PaO₂ por una media de 53,3 mm Hg, IC 95 %: 44,8 a 61,4; el índice de oxigenación en una media de -12,2, IC 95 %: -14,1 a -9,9). NO inhalado mejora la oxigenación y reduce la necesidad de ECMO en los recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (126).

En relación a la dosis se reportan estudios que usan rangos de 10 a 80 ppm, con un rango de 20 – 40 ppm. Están descritos dos estudios no concluidos: un ensayo clínico con 5 ppm que se interrumpe por tamaño de muestra insuficiente y un ensayo multicéntrico con 2 ppm que se suspendió en un análisis interino.

En los casos con hernia diafragmática congénita no hay beneficio en ninguno de los desenlaces e incluso en la secuela neurológica parece aumentar el riesgo.

5.5.5.1.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Estos criterios fueron discutidos con el GDG quienes por consenso consideraron que eran adecuados para la aplicación en Colombia.

5.5.5.1.9. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.5.5.1.10. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios del ONi son su efecto vasodilatador pulmonar específico, sin efectos sistémicos, además de rápida acción. Los riesgos son mínimos, está descrito que se elevan los niveles de óxido nitroso en sangre y los metahemoglobina, si no se administran con un dispositivo seguro que cuantifique estos gases. Esta es una complicación por la unión del NOi con el grupo heme de la hemoglobina. Aparece con altas dosis de NOi y puede bloquear la entrega sistémica de O₂, por la hemoglobina. Es aceptado que el NOi debe discontinuarse si los niveles de metahemoglobina son > del 5 %. Se ha descrito disminución de la agregación plaquetaria.

5.5.5.1.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres están de acuerdo en la utilización de ONi, no tienen preferencias en cuanto a la dosis, este debe de estar de acuerdo con la respuesta clínica y el juicio médico.

5.5.5.1.12. Implicaciones sobre los recursos

Esta recomendación implica disponer en la Unidad neonatal del equipo necesario para la administración de ONi, este es un medicamento no incluido en el plan obligatorio de salud.

5.5.5.1.13. Vigencia de la recomendación

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

5.5.5.1.14. Recomendaciones para investigación

El GDG considera que no se requieren más estudios para evaluar la efectividad del ONi en el tratamiento de al HTPPN, es importante hacer estudios en los cuales se evalúe la mejor forma de destete de este y la necesidad de una terapia coadyuvante para hacerlo más fácil.

5.5.5.1.15. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de recién nacidos con HTPPN que reciben ONi, duración del tratamiento y dosis recibida.

5.5.5.2. Pregunta 43

5.5.5.2.1. Pregunta

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

5.5.5.2.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.5.5.2.3. Recomendación

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.5.5.2.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la elección de la mejor forma de utilizar ONi en el paciente con HTPPN.

5.5.5.2.5. Fundamentación

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPPN) es el resultado de una adaptación a la transición de la circulación perinatal de una forma anormal. En un síndrome con características fisiopatológicas comunes: Elevación de la resistencia vascular pulmonar sostenida, disminución de la perfusión de los pulmones y cortocircuito de derecha a izquierda continuo a través de los canales fetales (foramen oval y ductus arterioso) (116).

El objetivo principal del tratamiento de la HTPPN es la vasodilatación pulmonar selectiva. En todos los casos, se debe de optimizar la función pulmonar, el oxígeno suministrado y el soporte de la función cardíaca. Estrategias de reclutamiento alveolar como la ventilación de alta frecuencia (VAF) y la administración de surfactante exógeno son de gran utilidad en las enfermedades asociadas a enfermedad del parénquima pulmonar. También es importante evitar los estímulos que promueven la vasoconstricción pulmonar como la hipoxemia y acidosis severa.

EL ON inhalado (ONi), es un gas incoloro e inodoro, compuesto por 0,8 % de óxido nítrico y 99,2 % de nitrógeno, que administrado vía inhalatoria se difunde rápidamente a través de la membrana alveolocapilar, se une a la hemoglobina y una vez en la circulación es reducido por la metemoglobina reductasa. EL ONi es de rápida acción, por lo tanto tiene pocos efectos sistémicos en la circulación general y lo hace selectivo para la circulación pulmonar. Disminuye la resistencia vascular pulmonar, mejora la ventilación-perfusión, y reduce el cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda a través del foramen ovale y del ductus, lo que contribuye a mejorar la oxigenación y la estabilización hemodinámica (118).

Teniendo en cuenta que el ON se administra por vía inhalatoria, las áreas del pulmón que son mejor ventiladas pueden recibir más ON exógeno, mejorando las alteraciones en la ventilación-perfusión. Se

espera una mayor respuesta en pacientes con cortocircuito de derecha a izquierda sin enfermedad parenquimatosa significativa. En aquellos neonatos con enfermedad pulmonar parenquimatosa se espera una menor respuesta, a menos que se optimice la expansión con VAF y aplicación de surfactante (127).

Durante la ventilación mecánica, la estabilidad del ONi suministrado es afectado por la frecuencia respiratoria, la relación inspiración-expiración, el volumen minuto, el tiempo inspiratorio, el flujo, el modo, la presión inspiratoria pico y el PEEP. Teniendo en cuenta que el tratamiento con ONi tiene una respuesta más favorable cuando se usa una estrategia que optimice el reclutamiento alveolar, este es frecuentemente administrado durante ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) o jet (VAFJ) (128). Los diferentes estudios no han mostrado diferencias entre los dos modos (129).

5.5.5.2.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática literaria (130) que evalúa la evidencia a la fecha, para proponer una recomendación específica en este caso: apoya el uso de ventilación de alta frecuencia con ONi para maximizar los efectos de oxigenación y tratamiento en la insuficiencia respiratoria hipoxémica, en particular en los bebés que sufren de hipertensión pulmonar.

Otro ensayo clínico (131) con asignación aleatoria para comparar la eficacia de NOi y VAFO en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente severa, se incorporó a 205 recién nacidos en un ensayo clínico multicéntrico. Los pacientes fueron estratificados por categoría predominante de la enfermedad: el Síndrome de Dificultad Respiratoria (n = 70), Síndrome de Aspiración Meconial (n = 58), HPPRN idiopática o hipoplasia pulmonar (con exclusión de la hernia diafragmática congénita) ("otro": n = 43) hernia y diafragmática congénita (n = 34), que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con NOi y la ventilación convencional o VAFO sin ONi. La respuesta al tratamiento con el tratamiento asignado fue definido como sostenido Pa O₂ de 60 mm Hg o mayor. El fracaso del tratamiento (presión parcial de oxígeno arterial [PA O₂] <60 mmHg) daba como resultado un cruce (cross-over) para el tratamiento alternativo, el fracaso del tratamiento después del cruce llevaba a tratamiento combinado con VAFO más ONi. El índice de oxigenación inicial y Pa O₂ fue de 48 ± 2 y 41 ± 1 mm Hg, respectivamente, 98 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento inicial con VAFO, y 107 pacientes a NOi. Cincuenta y tres pacientes (26 %) se recuperaron con el tratamiento asignado inicialmente, sin cruce (30 con ONi [28 %] y 23 con VAFO [23 %], p = 0,33). Dentro de este grupo, la supervivencia fue del 100 % y no hubo diferencias en los días de ventilación mecánica, fuga de aire, o necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días. De los pacientes cuyo tratamiento inicial falló, el tratamiento cruzado con la terapia alternativa fue un éxito en el 21 % y 14 % para el iNO y HFOV, respectivamente (p = no significativa). De los 125 pacientes en los que ambas estrategias de

tratamiento fallaron, el 32 % respondió al tratamiento combinado con VAFO más ONi. En total, 123 pacientes (60 %) respondieron al tratamiento, ya sea sola o la terapia de combinación. Por categoría de enfermedad, las tasas de respuesta para la VAFO más ONi en el grupo con Síndrome de Dificultad Respiratoria y el grupo con Síndrome de Aspiración de Meconio fueron mejores que para la VAFO solos o ONi con la ventilación convencional ($p < 0,05$). Marcadas diferencias se observaron entre los centros en los resultados muerte (porcentaje de muertos o la necesidad de tratamiento con oxigenación de membrana extracorpórea = 29 % a 75 %). No hay descripción de la estrategia de asignación aleatoria, ni de su ocultamiento.

Se encontraron una serie de casos de recién nacidos con diferentes patologías que reciben ventilación de alta frecuencia por falla respiratoria grave hipóxica pero sin respuesta. Ofrecen entonces ONi, discriminan el grupo entre 18 bebés que responden y 6 que no lo hacen. Entre quienes no responden predomina la hernia diafrágica y la hipoxia como enfermedad de base (132).

En un ensayo clínico con asignación aleatoria y multicéntrico realizado en Colombia (133), para determinar la eficacia y seguridad de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) en comparación con la ventilación convencional (CV) en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en recién nacidos a término o casi a término en Colombia. Los niños elegibles de moderada a grave insuficiencia respiratoria, fueron aleatorizados para el tratamiento temprano con CV o VAFO. Se estandarizaron las estrategias de ventilación y el cuidado general del paciente. El resultado principal fue la muerte neonatal o pérdida de aire pulmonar. Un total de 119 niños fueron inscritos (55 en el grupo de VAFO, 64 en el grupo CV) durante el periodo de estudio. Seis niños en el grupo VAFO (11 %) y dos niños en el grupo CV (3 %) desarrollaron el resultado primario (RR: 3.6, IC 95 %: 0,8 a 16,9). Cinco niños en el grupo VAFO (9 %) y un bebé en el CV (2 %) fallecieron antes de los 28 días de vida (RR: 5,9 IC: 0,7-48,2). Aunque el ONi estuvo disponible después del inicio del ensayo, no se evaluó su efecto. El estudio fue terminado después de un análisis intermedio, debido a la falta de evidencia de las diferencias en el resultado primario. Se estima que habrían sido necesarios 1558 sujetos por grupo para reducir la frecuencia del resultado primario de 3,2 a 1,6 %. y habría sido posible llevar a cabo un estudio de este tamaño. VAFO no es superior a la CV como un tratamiento precoz de la insuficiencia respiratoria en este grupo de edad. La normalización de la estrategia ventilatoria y del cuidado general del paciente puede tener mayor impacto en los resultados en Colombia que el modo de ventilación.

En otra serie de casos (134) en donde el objetivo fue determinar si el uso de óxido nítrico inhalado (ONi), para los casos graves la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPP), provoca deterioro de la función pulmonar durante la infancia. Para esto realizaron un seguimiento de la función pulmonar en 22 niños después del alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con ($n = 15$) y sin ($n = 7$) ONi, y compararon estos resultados en la función pulmonar de los niños a los controles sanos

(n = 18). Llegaron a la conclusión de que la terapia con óxido nítrico inhalado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente severa no altera la función pulmonar, según lo determinado por el volumen pulmonar y pasivas mediciones de mecánica respiratoria durante la primera infancia.

5.5.5.2.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No existe una evidencia específica para la pregunta, de los cuatro estudios encontrados uno reporta un ensayo clínico y este ensayo (134) que se comenta no fue diseñado para comparar las dos estrategias mientras se usa el óxido nítrico (ONi), además de que su calidad disminuye por el aspecto de asignación y ocultamiento. Sin embargo, los resultados apuntan a un mejor resultado cuando se combinan el uso de óxido nítrico (ONi) y la ventilación de alta frecuencia, aunque en el estudio se ofrecía la terapia combinada cuando cada una había fallado en forma individual. El mismo autor explicaría después, en una carta editorial, que la inflación de pulmón subóptima pone en peligro la eficacia del ONi en HPPN, y puede explicar en parte las diferencias registradas en las tasas de respuesta ONi.

5.5.5.2.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación de alta frecuencia y convencional, así como con el suministro de ONi. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.5.5.2.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la VAFO en los RN con HTPPN son que al mejorar el reclutamiento alveolar se favorece la acción del ONi. Los riesgos más importantes son la hiperventilación y el compromiso hemodinámico con parámetros ventilatorios muy altos.

5.5.5.2.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren la VAFO si esta ofrece un mejor suministro del ONi.

5.5.5.2.11. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, según la complejidad de la unidad neonatal se debe de contar con al menos un ventilador de alta frecuencia. Se debe disponer del equipo necesario para la administración de ONi, este es un medicamento no incluido en el plan obligatorio de salud.

5.5.5.2.12. Vigencia de la recomendación

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

5.5.5.2.13. Recomendaciones para investigación

En GDG considera que no se requieren más estudios en este campo.

5.5.5.2.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de niños que reciben ONi con VAFO y ventilación convencional.

5.5.5.3. Pregunta 44

5.5.5.3.1. Pregunta

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

5.5.5.3.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.5.5.3.3. Recomendación

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

Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

5.5.5.3.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra, y/o neonatólogo en cuanto al uso de relajantes musculares en el manejo de HPPRN, por lo que no se deben usar de manera rutinaria en esta patología.

5.5.5.3.5. Fundamentación

La hipertensión pulmonar debe ser sospechada en cualquier neonato con hipoxemia severa en especial cuando esta es más severa de lo que cabría esperar por su enfermedad pulmonar, además hay

diferencia importante en las oximetrías preductal y posductal; el diagnóstico se puede confirmar mediante ecocardiografía (135).

En los últimos años la terapia de elección de hipertensión pulmonar neonatal severa en recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional ha sido la combinación de ventilación mecánica ya sea convencional o de alta frecuencia con óxido nítrico inhalado (ONi) por sus efectos vasodilatadores pulmonares selectivos (136), así mismo se han utilizado otras estrategias terapéuticas como inhibidores de fosfodiesterasa e inhibidores de la endotelina aun con poca evidencia en la población neonatal (137)

También se han venido usando relajantes musculares en algunos pacientes con HPPRN bajo ventilación mecánica, con el fin de lograr sincronía con el ventilador y mejorar oxigenación (138), sin embargo no hay evidencia de que soporte el uso de esta estrategia.

5.5.5.3.6. Resumen de hallazgos

No se encontraron ensayos clínicos que evaluaran el papel de los relajantes musculares en el manejo de HPPRN. Se encontró una revisión Cochrane del año 2005, actualizada en el 2009 (139) (Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation) donde se hizo un metanálisis de cuatro estudios; sin embargo, su población era de recién nacidos pretérminos y principalmente con Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido, por lo que sus resultados no se pueden aplicar a los recién nacidos con HPPRN (140).

5.5.5.3.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No se encontró evidencia de la utilidad de los relajantes musculares específicamente en la HTPPN, por lo que no se recomienda su uso de rutina en los recién nacidos con HTPPN.

5.5.5.3.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.5.5.3.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios serían facilitar la sincronía en los pacientes ventilados con HTPPN, y mejorar la oxigenación. Los riesgos son la prolongación en la ventilación mecánica, además algunos de ellos tienen

efectos cardiovasculares causados por aumento de la actividad nerviosa simpática o por inhibición de la recaptación de noradrenalina. Puede aumentar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco, sin modificarse la resistencia vascular sistémica y presión capilar pulmonar.

5.5.5.3.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que no se utilicen los relajantes como parte del tratamiento de la HTPPN.

5.5.5.3.11. Implicaciones sobre los recursos

No tiene implicaciones sobre los recursos, ya que la recomendación es en contra de la intervención.

5.5.5.3.12. Vigencia de la recomendación

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

5.5.5.3.13. Recomendaciones para investigación

El GDG considera que no se requieren más estudios en este campo.

5.5.5.3.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Teniendo en cuenta que es una recomendación en contra de la intervención, no aplican indicadores de adherencia.

5.5.5.4. Pregunta 45

5.5.5.4.1. Pregunta

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

5.5.5.4.2. Respuesta basada en la evidencia

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

5.5.5.4.3. Recomendación:

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

Recomendación fuerte en contra la intervención

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊖⊖⊖

5.5.5.4.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en su decisión de usar hiperventilación en pacientes con HPPRN.

5.5.5.4.5. Fundamentación

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, se define como una presión en la arteria pulmonar superior a 25-30 mm Hg; su incidencia es de 2/1000 recién nacidos vivos, con una tasa de mortalidad variable reportada entre 4 a 33 %, dependiendo de la disponibilidad de recursos. (141,142). La hipertensión pulmonar debe ser sospechada en cualquier neonato con hipoxemia severa en especial cuando esta es más severa de lo que cabría esperar por su enfermedad pulmonar, además hay diferencia importante en las oximetrías preductal y posductal; el diagnóstico se puede confirmar mediante ecocardiografía. (135).

En los últimos años la terapia de elección de hipertensión pulmonar neonatal severa en recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional ha sido la combinación de ventilación mecánica ya sea convencional o de alta frecuencia con óxido nítrico inhalado (ONi) por sus efectos vasodilatadores pulmonares selectivos, así mismo se han utilizado otras estrategias terapéuticas como inhibidores de fosfodiesterasa así como inhibidores de la endotelina aun con poca evidencia en la población neonatal. (136).

En pequeños estudios no controlados la hiperventilación ha sido asociada con una reducción en la presión de la arteria pulmonar y mejoría en la oxigenación, sin embargo la vasoconstricción pulmonar hipóxica no fue atenuada durante alcalosis sostenida y fue acentuada luego de reiniciar una estrategia de eucapnia en cerdos recién nacidos. En otro estudio con 23 recién nacidos con HPPRN severa recibieron ventilación mecánica para alcanzar pH >7,55 y PaCO₂ < 25 Torr, se obtuvo una respuesta, definida como PaO₂ >100 torr, se dio en 87 % de pacientes, se observó además una gran variación entre pacientes en cuanto al PH óptimo para corregir hipoxemia, sin embargo no se realizó seguimiento neurológico a largo plazo (143). Además durante la hiperventilación hay cambios súbitos y profundos en PaCO₂ que llevan a una reducción hasta del 50 % en el flujo sanguíneo cerebral, lo que se ha asociado con leucomalacia periventricular y parálisis cerebral en especial en recién nacidos preterminos (144);

además la hiperventilación también puede causar barotrauma con posterior aparición de síndromes de fuga de aire. (145).

5.5.5.4.6. Resumen de hallazgos

En la literatura se encontraron pocos estudios primarios y/o agregativos sobre el efecto de la hiperventilación en el Síndrome de Dificultad Respiratorio Neonatal asociado a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido a término o cercano al término prematuro. Solo hay un reporte del año 1984 (146) que abordó el tema con información de una serie de 23 casos a quienes se sometió a alcalosis con hiperventilación a través del respirador, se logró mejorar el índice respiratorio en 20 de ellos y a 16 posteriormente se les realiza seguimiento, todos tenían un desarrollo físico y mental normal. En 11 niños con una edad corregida de 1 año, la escala de Bayley para el desarrollo del infante reveló índices de desarrollo normal (media 106.2 +/- 15.4) e índices de desarrollo sicomotor normales, pero significativamente menores (93,2 +/- 11,7) $p < 0.005$.

5.5.5.4.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Debido a la falta de evidencia y la alta probabilidad de efectos adversos neurológicos severos secundarios a la hiperventilación, a la fecha no se recomienda su uso en el manejo de la HPPRN.

5.5.5.4.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado, así como con monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.5.5.4.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios potenciales con la hiperventilación serían la vasodilatación pulmonar, pero no hay evidencia de buena calidad que lo respalde. Los riesgos más importantes son una disminución en el flujo sanguíneo pulmonar con el consecuente daño a este nivel. Adicionalmente, para obtener los resultados esperados de hiperventilación se requieren parámetros ventilatorios altos con el consecuente daño pulmonar y riesgo de fugas.

5.5.5.4.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres no tienen preferencias en cuanto a la forma de la ventilación mecánica en los pacientes con HTPPN.

5.5.5.4.11. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los ventiladores necesarios para la aplicación de ventilación convencional, no implica de recursos adicionales.

5.5.5.4.12. Vigencia de la recomendación

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

5.5.5.4.13. Recomendaciones para investigación

El GDG considera que no se requieren más estudios en este campo.

5.5.5.4.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Teniendo en cuenta que es una recomendación en contra de la intervención, no aplican indicadores de adherencia.

5.5.5.5. Preguntas 46 y 47

5.5.5.5.1. Pregunta 46

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

5.5.5.5.2. Pregunta 47

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

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

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

5.5.5.4. Recomendación Preguntas 46 y 47

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

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

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.5.5.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de cuándo y en qué dosis usar el sildenafil en el contexto de pacientes con HPPRN.

5.5.5.6. Fundamentación

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se define como una presión en la arteria pulmonar superior a 25-30 mm Hg; su incidencia es de 2/1000 recién nacidos vivos (con una tasa de mortalidad variable reportada entre 4 a 33 %, dependiendo de la disponibilidad de recursos (141,142). En la mayoría de los casos, la HPPRN resulta de una falla en la transición de la circulación fetal luego del parto. En la circulación fetal, la mayoría del gasto cardiaco del ventrículo derecho es desviada de los pulmones inmaduros hacia la placenta y hemicuerpo inferior, a través del foramen oval y el ductus arterioso; además *in útero* la resistencia vascular pulmonar alcanza niveles suprasistémicos debido a colapso pulmonar fetal, bajas PaO₂ y vasoconstricción pulmonar persistente. Luego del nacimiento, con el pinzamiento del cordón umbilical, la inflación del pulmón neonatal y el posterior aumento en PaO₂, la resistencia vascular pulmonar debería disminuir a menos de la mitad de la resistencia vascular sistémica con lo que se incrementa el flujo pulmonar entre 8 a 10 veces, posteriormente, disminuyendo flujo a través del foramen oval y el ductus arterioso; en la HPPRN hay constricción persistente del lecho vascular pulmonar (147).

La hipertensión pulmonar debe ser sospechada en cualquier neonato con hipoxemia severa en especial cuando esta severidad no es esperada por su enfermedad pulmonar, además hay diferencia importante en la saturación de oxígeno preductal y posductal. El diagnóstico se puede confirmar mediante ecocardiografía (135). En los últimos años, la terapia de elección de hipertensión pulmonar neonatal

severa en recién nacidos mayores de 34 semanas de edad gestacional ha sido el óxido nítrico inhalado (iNO) por sus efectos vasodilatadores pulmonares selectivos (136).

Avances en la fisiopatología de esta enfermedad han demostrado una alta concentración de fosfodiesterasas en la vasculatura pulmonar; la inhibición de la fosfodiesterasa 5 lleva a un incremento en la concentración de AMP y GMP cíclico lo que conlleva a la relajación del músculo liso pulmonar (118,135); El sildenafil es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa 5, y su eficacia en lograr disminución de la resistencia pulmonar vascular ha sido demostrada en varios modelos animales (118). En neonatos, las evidencias aún son controvertidas, un estudio comparó la presión pulmonar antes y después de la administración de sildenafil y no encontró diferencias (137); en el 2006 Baquero reportó que en neonatos con hipertensión pulmonar y manejados con oxígeno al 100 %, a los que se administró sildenafil tuvieron saturaciones de oxígeno (SaO₂) más altas y fueron estadísticamente significativas a las 12 horas de su inicio comparados con los que recibieron placebo (142). Otros dos estudios (148,149) reportaron conclusiones similares en cuanto a mejoría de cifras de pulso oximetrías luego de administración de sildenafil. Así mismo estos tres estudios han demostrado reducción en la mortalidad en el grupo de pacientes que recibió sildenafil. Dentro de las indicaciones más mencionadas en la literatura está la de administrar sildenafil en forma concomitante con ONi para prevenir el fenómeno de rebote al suspender este último.

En una revisión del 2010 sobre sildenafil para la hipertensión pulmonar persistente en neonatos Cochrane concluyó que el sildenafil tiene efectos potenciales para mejorar parámetros fisiológicos en neonatos con hipertensión pulmonar, sin embargo la seguridad, dosis óptima y efectividad del sildenafil no ha sido establecida en un estudio grande aleatorizado y su uso actual debería estar restringido dentro del contexto de estos estudios (150).

Respecto a las dosis de sildenafil aún no están claramente definidas, las que se han venido utilizando son dosis extrapoladas de población adulta, y varían notablemente según los diferentes estudios realizados.

Se mencionan a continuación los esquemas más mencionados en la literatura:

0,5 a 2 mg/kg cada 6 horas

0,6 mg/kg cada 6 horas (cuando se usa en conjunto con ONi)

0,3 a 1 mg/kg cada 6 a 12 horas

5.5.5.5.7. Resumen de hallazgos

En la literatura se encontraron tres estudios con características adecuadas para esta revisión: una revisión sistemática de literatura (150) y dos ensayos clínicos (142,149) que evalúan el efecto de vasodilatador pulmonar (sildenafil) en el síndrome de dificultad respiratorio neonatal asociado a la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido a término o cercano al término. Los ensayos clínicos están incluidos en el metanálisis y tienen como características pequeños tamaños de muestra, en países latinoamericanos y con dificultad de acceso a uso de óxido nítrico y ventilación de alta frecuencia. Los tres estudios reportan efecto positivo en la mortalidad por todas las causas, índice de oxigenación, solo uno mide efecto sobre presión pulmonar y todos miden efecto sobre presión arterial. Los datos primarios de las investigaciones solo son reportadas a partir de Baquero y colaboradores, 2006 (142), la tablas y gráficas del metanálisis no usan datos del otro ensayo clínico. Los parámetros hemodinámicos que se miden son:

La presión arterial pulmonar en mm Hg b.

La oxigenación (PaO₂) o requerimiento de FiO₂

El gasto cardiaco en litros/kg/min

La media de presión arterial en mm de Hg

Además todas las causas de mortalidad en los primeros 28 días de vida (neonatales). Ninguno midió presión de lecho arterial pulmonar al final de la terapia.

Un análisis de subgrupos se planificó a priori sobre la base de: la edad gestacional (término y pretérmino, definido como menos de 37 semanas de gestación), el método de diagnóstico de la hipertensión pulmonar (clínica o ecocardiográfica), la vía de administración de sildenafil (oral versus intravenosa versus inhalada), la causa primaria o secundaria de la hipertensión pulmonar. Este estudio informó lo que sería, si se repite, un fuerte efecto protector sobre la mortalidad (RR 0,17, IC 95 % 0,03, 1,09) a favor del grupo con sildenafil; este resultado tiene que ser replicado en estudios más amplios igual que la eficacia como terapia única y como terapia adyuvante, preferiblemente con un diseño multicéntrico. No tiene efectos secundarios clínicamente importantes, sin embargo, la seguridad y efectividad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente aún no ha sido establecida en un ensayo aleatorizado de gran tamaño y su uso debe ser restringido a el contexto de ensayos controlados aleatorios.

En cuanto a la dosis: en los dos ensayos clínicos incluidos en el metanálisis se reportan dosis así:

En el estudio de Baquero y colaboradores, 2006 (142), el protocolo para la dosificación fue (1) la primera dosis de 1mg/kg (0,5 ml /kg) 30 minutos después de la aleatorización, (2) la dosificación cada

seis horas (3) se puede duplicar la dosis (1 ml / kg) si el IO no mejoró y la presión arterial se mantuvo estable y (4) el tratamiento se interrumpió si IO era < 20 o el paciente ha recibido ocho dosis.

Herrea y colaboradores, 2006 (148) administró el sildenafil a 2mg/kg/dosis a través de sonda orogástrica cada seis horas, la duración total del tratamiento fue de 72 horas.

5.5.5.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

El sildenafil tiene un potencial significativo en el tratamiento de la HPPRN, especialmente en ámbitos de recursos limitados. Sin embargo no hay evidencia contundente sobre su seguridad, aunque no se han reportado efectos secundarios importantes. EL GDG considera que teniendo en cuenta que en nuestro medio no hay disponibilidad de ONi en todos los centros donde pueden llegar RN con HTPPN, estaría indicada su utilización en estos casos, dado la gravedad clínica.

5.5.5.9. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con personal capacitado y con monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.5.5.10. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios del tratamiento con el Sildenafil son el potencial efecto vasodilatador que tiene y su utilidad en los sitios con escasos recursos, que no cuentan con la posibilidad de aplicación de ONi en los niños con HTPPN en quienes el no inicio de tratamiento vasodilatador sería deletéreo. Los riesgos es que no hay aun estudios de seguridad a mediano y largo plazo de Sildenafil, sin embargo en lo reportado hasta el momento pareciera ser seguro, pues no se han descrito efectos secundarios clínicamente importantes.

5.5.5.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren la administración del sildenafil cuando no se cuenta con ONi para el tratamiento de la HTPPN.

5.5.5.12. Implicaciones sobre los recursos

El Sildenafil es un medicamento no incluido en la plan obligatorio de salud por lo que tiene implicaciones en los recursos.

5.5.5.5.13. Vigencia de la recomendación

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

5.5.5.5.14. Recomendaciones para investigación

Se necesita un ensayo con asignación aleatoria a gran escala que compare el Sildenafil con el vasodilatador actualmente utilizado, el óxido nítrico inhalado, para evaluar la eficacia y la seguridad.

5.5.5.5.15. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica, no es una indicación de rutina en los recién nacidos con HTPPN.

5.6. Referencias Bibliográficas

- (1) Avery ME, Mead J. surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959;97:517-23.
- (2) EuroNeoStat Annual Report for Very Low Gestational Age Infants 2006. The ENS Project. Hospital de Cruces, Unidad Neonatal 5-D, Plaza de Cruces s/n, 48903 Barakaldo, Spain. Info.euroneonet @ euskalnet.net
- (3) Avery G and Cols. Neonatology 6th edition. Lippincott William and Wilkins 2005.p561
- (4) Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics*. 1956;17(1):1-10.
- (5) Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic Correlation1. *Radiographics*. 2005;25(4):1047-73.
- (6) Lobo L. The neonatal chest. *Eur J Radiol*. 2006;60:152-8.
- (7) Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, et la. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med*. 2007;35: 175-86.
- (8) Jobe AH, Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin Perinatol*. 1993;20:683-96.
- (9) Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD000510.
- (10) Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000:CD001149.
- (11) Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 1996;20:206-9.
- (12) Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol*. 2003;8:19-27.
- (13) Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003;8:63-71.
- (14) Soll R, Özek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD001079.
- (15) Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD000510.
- (16) Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:F70-4.
- (17) Egberts J, Brand R, Walti H, et al. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf *Pediatrics*. 1997;100:E4.
- (18) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004;113:1593-602.

- (19) Gregory GA, Kitterman J, Phibbs RH, et al. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressures. *N Engl J Med.* 1971;284:1330-40.
- (20) Kamper J, Wulff K, Larsen C, et al. Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very low birth-weight infants. *Acta Paediatr.* 1993;82:193-7.
- (21) Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1994;331:1051-5.
- (22) De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:161-7.
- (23) Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics.* 2011;128:1069-76
- (24) Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125:e1402-9.
- (25) Reininger A, Khalak R, Kendig JW, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: A randomized controlled trial. *J Perinatol.* 2005;25:703-8.
- (26) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009;123:137-42.
- (27) Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD000141.
- (28) Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2000;106(2 Pt 1):282-8.
- (29) Engle WA. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics.* 2008;121:419-32.
- (30) Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health.* 2005;10(2):109-16.
- (31) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatal.* 2010;97:402-17.
- (32) Kattwinkel J. Surfactant. Evolving issues. *Clin Perinatol.* 1998;25:17-32.
- (33) Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;128:e1588-95.
- (34) Fujiwara T, Adams FH. Surfactant for Hyaline Membrane Disease. *Pediatrics.* 1980;66(5):795-8.

- (35) Figueras-Aloy J, Quero J, Carbonell-Estrany X, et al. Early administration of the second dose of surfactant (beractant) in the treatment of severe hyaline membrane disease. *Acta Paediatr.* 2001;90:296-301.
- (36) Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006180. DOI: 10.1002/14651858.CD006180.pub2.
- (37) Horbar JD, Wright EC, Onstad L, et al. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observed study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993;92:191-6.
- (38) Hudak ML, Farrell EE, Rosenberg AA, Jung AL, Auten RL, Durand DJ, et al. A multicenter randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *The Journal of pediatrics.* 1996;128(3):396-406.
- (39) Sinha S, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, Gadzinowski J, Hadju J, Bernstein G, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa in very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005;115:1030-8.
- (40) Moya F, Gadzinowski J, Bancalari E, Salinas V, Kopelman B, Bancalari A, et al. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome in very preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1018-29.
- (41) Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease - a pilot study. *Biology of the Neonate* 1990;58:121-6.
- (42) Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskrift for Laeger* 1992;154:2136-9.
- (43) Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.
- (44) Bhandari V, Gavino RG, Nedrelow JH, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol.* 2007;27:697-703.
- (45) Szymankiewicz M, Vidyasagar D, Gadzinowski J. Predictors of successful extubation of preterm low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:44-9.

- (46) Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F84-8.
- (47) Walsh M, Engle W, Laptook A, et al. Oxygen delivery through nasal cannulae to preterm infants: can practice be improved? *Pediatrics.* 2005;116:857-61.
- (48) Locke RG, Wolfson MR, Shaffer TH, et al. Inadvertent administration of positive end-expiratory pressure during nasal cannula flow. *Pediatrics.* 1993;91:135-8.
- (49) Frey B, McQuillan PJ, Shann F, et al. Nasopharyngeal oxygen therapy produces positive end-expiratory pressure in infants. *Eur J Pediatrics.* 2001;160:556-60.
- (50) Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics.* 2001;107:1081-3.
- (51) Morley C, Davis P. Continuous positive airway pressure: current controversies. *Curr Opin Pediatrics.* 2004;16:141-5.
- (52) De Paoli AG, Morley C, Davis PG. Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F168-72.
- (53) Robertson NJ, McCarthy LS, Hamilton PA, Moss AL. Nasal deformities resulting from flow driver continuous positive airway pressure. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1996;75:F209-12.
- (54) Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, et al. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2006;26: 476-80.
- (55) Kopelman AE. Airway obstruction in two extremely low birthweight infants treated with oxygen cannulas. *Journal of Perinatology* 2003;23:164-5.
- (56) Kopelman AE, Holbert D. Use of oxygen cannulas in extremely low birthweight infants is associated with mucosal trauma and bleeding, and possibly with coagulase-negative staphylococcal sepsis. *Journal of Perinatology* 2003;23:94-7.
- (57) Finer NN. Nasal cannula use in the preterm infant: oxygen or pressure? *Pediatrics.* 2005;116:1216-7.
- (58) Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD006405.
- (59) Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001:CD003212.
- (60) Gao WW, Tan SZ, Chen YB, et al. [Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010;12:524-6. [Artículo en chino].

- (61) Khorana M, Paradevisut H, Sangtawesin V, Kanjanapatanakul W, Chotigeat U, Ayutthaya JK. A randomized trial of non-synchronized Nasopharyngeal Intermittent Mandatory Ventilation (nsNIMV) vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) in the prevention of extubation failure in pre-term < 1,500 grams. *J Med Assoc Thai* 2008;91 Suppl 3:S136-42.
- (62) Collins CL, Holberton JR, Barfield C, et al. Randomised controlled trial of high flow nasal cannulae (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) post-extubation in preterm infants <32 weeks' gestation. *J Paediatrics Child Health*. 2012;48:66-7.
- (63) Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD000143.
- (64) Couser RJ, Ferrara TB, Falde B, et al. Effectiveness of dexamethasone in preventing extubation failure in preterm infants at increased risk for airway edema. *J Pediatr*. 1992;121:591-6.
- (65) Courtney SE, Weber KR, Siervogel RM, et al. Effects of dexamethasone on pulmonary function following extubation. *J Perinatol*. 1992;12:246-51.
- (66) Ferrara TB, Georgieff MK, Ebert J, et al. Routine use of dexamethasone for the prevention of postextubation respiratory distress. *J Perinatol*. 1989;9:287-90.
- (67) Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD001146. Epub 2010/01/22
- (68) Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001144
- (69) Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000456.
- (70) Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD000140.
- (71) Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD000432.
- (72) Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD000139.
- (73) Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
- (74) CAP 2006 Es el estudio anterior
- (75) Bancalari E. Caffeine for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354:2179-81.
- (76) Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2007;357:1893-902.

- (77) Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012;307:275-82.
- (78) Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr*. 2010;156:382-7.
- (79) Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:597-602.
- (80) Halliday HL. Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;CD000500.
- (81) Al Takroni AM, Parvathi CK, Mendis KB, et al. Selective tracheal suctioning to prevent meconium aspiration syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;63:259-63.
- (82) Wiswell TE, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40:955-81.
- (83) Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45(3):511-29
- (84) Bhutani VK, Chima R, Sivieri EM. Innovative neonatal ventilation and meconium aspiration syndrome. *Indian J Pediatr*. 2003;70:421-7.
- (85) Yurdakök M. Meconium aspiration syndrome: do we know? *Turk J Pediatr*. 2011;53:121-9.
- (86) Yeh Tf . Roentgenographic findings in infants with meconium aspiration syndrome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1979;242(1):60-3
- (87) Carson BS. Suctioning the meconium-stained infant. *Am J Dis Child*. 1988;142:698-9
- (88) Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Aguilar AM. What (not) to do at and after delivery? Prevention and management of meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev*. 2009;85:621-6.
- (89) Dargaville PA, Mills JF. Surfactant therapy for meconium aspiration syndrome: current status. *Drugs*. 2005;65:2569-91.
- (90) Goldsmith JP. Continuous positive airway pressure and conventional mechanical ventilation in the treatment of meconium aspiration syndrome. *J Perinatol*. 2008;28 (Suppl 3):S49-55.
- (91) Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*. 2009;29(7):497-503
- (92) Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117:1712-21.
- (93) Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, et al. Trends in use and outcome of newborn infants treated with high frequency ventilation in Australia and New Zealand, 1996-2003. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:160-6.

- (94) Auten RL, Notter RH, Kendig JW, Davis JM, Shapiro DL. Surfactant Treatment of Full-Term Newborns With Respiratory Failure. *Pediatrics*. 1991;87(1):101-7.
- (95) Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1993;92:135-9.
- (96) Choi HJ, Hahn S, Lee J, Park BJ, Lee SM, Kim HS, et al. Surfactant Lavage Therapy for Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2012;101(3):183-91
- (97) Shankar V, Paul V, Deorari A, Singh M. Do neonates with meconium aspiration syndrome require antibiotics? *Indian Journal of Pediatrics*. 1995;62(3):327-31.
- (98) Basu S, Kumar A, Bhatia BD. Role of antibiotics in meconium aspiration syndrome. *Ann Trop Paediatr*. 2007;27:107-13.
- (99) Lin HC, Su BH, Tsai CH, Lin TW, Yeh TF. Role of Antibiotics in Management of Non-Ventilated Cases of Meconium Aspiration Syndrome without Risk Factors for Infection. *Neonatology*. 2005;87(1):51-5.
- (100) Siriwachirachai T, Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Antibiotics for meconium-stained amniotic fluid in labour for preventing maternal and neonatal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD007772.DOI: 10.1002/14651858.CD007772.pub2.
- (101) Tan K, Lai NM, Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD008155. DOI: 10.1002/14651858.CD008155.pub2.
- (102) Brehmer U, Jorch G. Surfactant therapy in severe neonatal respiratory failure-multicenter study-III. Surfactant therapy in 41 premature infants < 34 weeks with suspected congenital infection (case-control analysis). *Klinische Padiatrie* 1993;**205**:78-82.
- (103) Herting E, Gefeller O, Land M, Van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection; the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics* 2000;**106**:957-64.
- (104) Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH. Multicenter study of surfactant (Beractant) use in the treatment of term infants with severe respiratory failure. *J Pediatr*. 1998;132:40-7
- (105) Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *Am J Perinatol*. 2008;25:75-8.
- (106) Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient Tachypnea of the Newborn. *Pediatrics in Review*. 2008;29(11):e59-e65
- (107) Yurdakök M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(Suppl 3):24-6.

- (108) Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2009(4):CD006614.
- (109) Porto AMF, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MMR. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ* 2011;342
- (110) Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331(7518):662.
- (111) Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of Respiratory Disorders in Neonates Born between 34 and 36 Weeks of Gestation Following Exposure to Antenatal Corticosteroids between 24 and 34 Weeks of Gestation. *Am J Perinatol* 2008;25(2):79-84.
- (112) Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of the newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth. *Am J Dis Child* 1966;111:380-5. 66097371
- (113) Hansen, 2008 Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008;336(7635):85-7.
- (114) Spitzer AR, Clark RH. 9 - Positive-pressure ventilation in the treatment of neonatal lung disease. assisted ventilation of the neonate (Fifth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. p. 163-85.
- (115) Kinsella 2008 Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in the term newborn. *Early Hum Dev* 2008;84(11):709-16.
- (116) Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):14-20.
- (117) Porta NF, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin Perinatol* 2012;39(1):149-64
- (118) Steinhorn RH. Nitric oxide and beyond: new insights and therapies for pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 2008;28(Suppl 3):S67-71.
- (119) Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2000(2):CD000399
- (120) Kinsella JP, McQueston JA, Rosenberg AA, Abman SH. Hemodynamic effects of exogenous nitric oxide in ovine transitional pulmonary circulation. *American Journal of Physiology* 1992;263:H875-80.

- (121) The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group.(NINOS.) Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1997;99: 838–45
- (122) Clark RH, Keuser TJ, Walker MW, Southgate MS, Huckaby JL, Perez JA, Roy BJ, Keszler M, Kinsella JP, for the Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New England Journal of Medicine* 2000;342: 469–74
- (123) Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Sys Rev.* 2000:CD000399.
- (124) Oliveira CA, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. *Revista Hospital das Clínicas.* 2000;55:145-54.
- (125) DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care.* 2010;55(12):1717-45.
- (126) Oliveira CACd, Troster EJ, Pereira CR. Inhaled nitric oxide in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a meta-analysis. *Revista do Hospital das Clínicas.* 2000;55:145-54.
- (127) Kinsella JP, Abman SH. Inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Eur J Pediatrics.* 1997;157:S28-S30.
- (128) Hoehn T, Krause M, Hentschel R. High-frequency ventilation augments the effect of inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *European Respiratory Journal.* 1998;11(1):234-8.
- (129) Coates EW, Klinepeter ME, O'Shea TM. Neonatal pulmonary hypertension treated with inhaled nitric oxide and high-frequency ventilation. *J Perinatol.* 2008;28(10):675-9.
- (130) Lampland AL, Mammel MC. The Role of High-Frequency Ventilation in Neonates: Evidence-Based Recommendations. *Clin Perinatol.* 2007;34:129-44.
- (131) Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:1061-5.
- (132) Dobyns EL, Griebel J, Kinsella JP, et al. Infant lung function after inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Pulmonol.* 1999;28:24-30.
- (133) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Randomized, multicenter trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. *J Perinatol.* 2005;25:720-4.
- (134) Al-Alaiyan Saleh NE. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn refractory to high-frequency ventilation. *Critic Care.* 1999;3:4.
- (135) Steinhorn RH, Farrow KN. Pulmonary hypertension in the neonate. *NeoReviews.* 2007;8:14-e21.

- (136) DiBlasi RM, Myers TR, Hess DR. Evidence-based clinical practice guideline: inhaled nitric oxide for neonates with acute hypoxic respiratory failure. *Respir Care*. 2010;55:1717-45.
- (137) Leibovitch L, Matok I, Paret G. Therapeutic Applications of Sildenafil Citrate in the Management of Paediatric Pulmonary Hypertension. *Drugs*. 2007;67(1):57-73.
- (138) Levene MI, Quinn MW. Use of sedatives and muscle relaxants in newborn babies receiving mechanical ventilation. *Arch Dis Child*. 1992 Jul;67(7 Spec No):870–873
- (139) Cools F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002773. DOI: 10.1002/14651858.CD002773.pub2
- (140) Cools F, Askie LM, Offringa M. Elective high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2009;9:33.
- (141) Spillers J. PPHN: is sildenafil the new nitric? A review of the literature. *Adv Neonatal Care*. 2010;10:69-74.
- (142) Baquero H, Soliz A, Neira F, et al. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006;117:1077-83.
- (143) Ferrara B, Chang P, Thompson T. Efficacy and neurologic outcome of profound hypocapnic alkalosis for the treatment of persistent pulmonary hypertension in infancy. *J Pediatr*. 1984;105:4.
- (144) Kusuda S, Shishida N, Miyagi N, et al. Cerebral blood flow during treatment for pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:F30-3.
- (145) Schreiber M, Heymann M. Increased arterial PH, not decrease Paco2 attenuates hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction in newborn lambs. *Pediatr Res*. 1986;20:1986.
- (146) Ferrara Bruce JDE, Chang Pi-Nian, Thompson Theodore R. Efficacy and neurologic outcome of profound hypocapnic alkalosis for the treatment of persistent pulmonary hypertension in infancy. *The Journal of Pediatrics* 1984;105(3):4
- (147) Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Rational therapy based on pathophysiology. *Clin Perinatol*. 2001;28:609-27.
- (148) Herrea Torres R, Concha Gonzalez EP, Holberto Castillo J, et al. Sildenafil oral como alternativa en el tratamiento de recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2006;73:159-63.
- (149) Vargas-Origel A, Gómez-Rodríguez G, Aldana-Valenzuela C, et al. The use of sildenafil in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Perinatol*. 2010;27:225-30.
- (150) Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD005494.

- (151) Wiedemann JR, Saugstad AM, Barnes-Powell L, Duran K. Meconium aspiration syndrome. *Neonatal Netw* 2008;27(2):81-7
- (152) Tsu F. Yeh. Core Concepts: Meconium Aspiration Syndrome: Pathogenesis and Current management , *NeoReviews* 2010;11:e503-e512
- (153) Neonatal resuscitation, american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010, 122 s 909-s919
- (154) Gelfand SL, Fanaroff JM, Walsh MC. Controversies in the treatment of meconium aspiration syndrome. *Clin Perinatol* 2004;31(3):445-52
- (155) Bahrami KR, Van Meurs KP. ECMO for neonatal respiratory failure. *Semin Perinatol.* 2005;29:15-23.
- (156) Short BL. Extracorporeal membrane oxygenation: use in meconium aspiration syndrome. *J Perinatol.* 2008;28(Suppl 3):S79-83.
- (157) Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1985;76:479-87.
- (158) O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1989;84:957-63.
- (159) UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *The Lancet* 1996;348(9020):75-8
- (160) Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD001340.

5.7. Referencias Bibliográficas Complementarias

- (6) Abdel-Latif ME, Osborn DA, Challis D. Intra-amniotic surfactant for women at risk of preterm birth for preventing respiratory distress in newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD007916
- (7) Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005 Jul-Aug;25(4):1047-73.
- (8) Ammari A, Suri M, Mlisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, Ruzal-Shapiro C, Wung J-T, Polin RA: Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 341–347.
- (9) Askie LM. Inhaled nitric oxide in preterm infants: A individual patient data meta-analysis protocol. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2010;46:58
- (10) Baroutis G, Kaleyias J, Liarou T, Papathoma E, Hatzistamatiou Z, Costalos C. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome *European Journal of Pediatrics* 2003 162:7-8 (476-480)
- (11) Baroutis G. Comparison of treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):127–128
- (12) Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2000(2):CD000509
- (13) Bevilacqua G, Chernev T, Parmigiani S, Yarakova N, Gaioni L, Volante E, et al. Use of surfactant for prophylaxis versus rescue treatment of respiratory distress syndrome: experience from an Italian-Bulgarian trial. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997;68(Suppl 1):47-54
- (14) Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B and the Italian Collaborative Multicentre Study Group. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. *Journal of Perinatal Medicine* 1996;24:1-12
- (15) Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in preterm infants with pulmonary dysfunction: systematic review and meta-analyses. *Pediatrics*. 1997;100(5):E6.
- (16) Bigatello LM, Hurford WE, Hess D. Use of inhaled nitric oxide for ARDS. *Respiratory care clinics of North America* 1997;3(3):437-58
- (17) Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology*. 2008;93(4):309-15. Epub 2008 Jun 5
- (18) Bose C, Corbet A, Bose G, Garcia-Prats J, Lombardy L, Wold D, Donlon D, Long W. Improved outcome at 28 days of age for very low birth weight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant. *J Pediatr*. 1990 Dec;117(6):947-53

- (19) Chu GL, Wang J, Xin Y, Zheng J, Zheng RX, Bi DZ. [Protective and curative effects of prophylactic administration of pulmonary surfactant on neonatal respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006 Apr 4;86(13):876-80
- (20) Cogo PE, Facco M, Simonato M, De Luca D, De Terlizi F, Rizzotti U, Verlato G, Bellagamba MP, Carnielli VP. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2011 Mar;37(3):510-7. Epub 2010 Dec 10.
- (21) Corbet A, Bucciarelli R, Goldman S, Mammel M, Wold D, Long W, US Exosurf Pediatric Study Group 1. Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial. *Journal of Pediatrics* 1991;118:277-84.
- (22) Cui YP, Tong XM, Ye HM, Wang B, Tang YN. [A meta-analysis of nasal intermittent positive ressure ventilation in treatment of respiratory distress syndrome in premature infants]. *Zhonghua er ke za zhi Chinese journal of pediatrics*. 2009;47(7):532-6.
- (23) Dani C., Bertini G., Pezzati M., Cecchi A., Caviglioli C. and Rubaltelli F. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004 113:6 (e560-563).
- (24) de Winter JP, Egberts J, de Kleine MJ, van Bel F, Wijnands JB, Guit GL. [Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in premature infants using intratracheally administered surfactants]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1992 Oct 10;136(41):2018-24
- (25) Dimitriou G, Fouzas S, Giannakopoulos I, Papadopoulos VG, Decavalas G, Mantagos S. Prediction of respiratory failure in late-preterm infants with respiratory distress at birth. *Eur J Pediatr*. 2011 Jan;170(1):45-50.
- (26) Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdevi O, Uras N, Dilmen U. A Randomized, Controlled Trial of Poractant Alfa versus Beractant in the Treatment of Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol*. 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
- (27) Donohue PK, Gilmore MM, Cristofalo E, Wilson RF, Weiner JZ, Lau BD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: A systematic review. *Pediatrics* 2011;127(2):e414-e22
- (28) Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98(3):217-24.
- (29) Dunn MS, Shennan AT, Zyack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis vs treatment. *Pediatrics* 1991;87:377-86
- (30) Egberts J, DeWinter JP, Sedin G, deKleine MJK, Broberger U, VanBel F, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks gestation: a randomized trial. *Pediatrics* 1993;92:768-74

- (31) Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized trial. *J Pediatr* 2004;144:804-8.
- (32) Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society (CPS). Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005;10(2):109-16 (Addendum March 2012).
- (33) Finer NN. Nasal cannula use in the preterm infant: oxygen or pressure?. *Pediatrics* 2005;116(5):1216-7.
- (34) Fujii A, Patel S, Allen R, Doros G, Guo C, Testa S. Poractant alfa and beractant treatment of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Perinatol*. 2010; 30(10):665- 670
- (35) Gharehbaghi MM, Sakha SH, Ghojatzadeh M, Firoozi F. Complications among premature neonates treated with beractant and poractant alfa. *Indian J Pediatr*. 2010;77(7):751-754
- (36) Greenough and B. Khetriwal , Pulmonary hypertension in the newborn., *PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS* (2005) 6, 111-116
- (37) Halliday HL, Reid MM, Mehan C, McClure G, Lappin TRJ, Thomas PS. Controlled trial of artificial surfactant to prevent respiratory distress syndrome. *Lancet* 1984;1:476-8 of age for very low birthweight infants treated with a single dose of a synthetic surfactant. *Journal of Pediatrics*
- (38) Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC. Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child* 1993;69:276-80.
- (39) Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(3).
- (40) Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2.
- (41) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC. Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. *BMJ*. 2004 Oct 30;329(7473):1004
- (42) Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC; Vermont Oxford Network. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1593-602.
- (43) Iar kova N, Vakrilova L, Sl ncheva B, Dancheva S, Popivanova A, Emilova Z, et al. Administration of exogenous surfactant in very low birth weight infants with RDS . *Akuserstvo i Ginekologija* 1999;38:23-6. [Other: ISSN 0324-0959]

- (44) Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998; 53(1):81-94
- (45) Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1993;92:90-8
- (46) Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(18 Suppl 3):S909-19
- (47) Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM,. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *New England Journal of Medicine* 1991;324:865-71
- (48) Khorana M, Paradeevisut H, Sangtawesin V, Kanjanapatanakul W, Chotigeat U, Ayutthaya JK. A randomized trial of non-synchronized Nasopharyngeal Intermittent Mandatory Ventilation (nsNIMV) vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) in the prevention of extubation failure in pre-term < 1,500 grams. *J Med Assoc Thai* 2008;91 Suppl 3:S136-42.
- (49) Köksal N, Akpınar R, Cetinkaya M. Early administration of the second surfactant dose in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Turk J Pediatr.* 2009 Nov-Dec;51(6):556-64
- (50) Kresch MJ, Clive JM. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth weights less than 2000 grams. *J Perinatol.* 1998;18(4):276–283
- (51) Lefort S, Diniz EM, Vaz FA. Clinical course of premature infants intubated in the delivery room, submitted or not to porcine-derived lung surfactant therapy within the first hour of life. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2003;14:187-96
- (52) Malloy CA, Nicoski P, Muraskas JK. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr.* 2005; 94(6):779 –784
- (53) Merritt TA, Hallman M, Berry C, Pohjavuori M, Edwards DK, Jaaskelainen J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth vs rescue administration in very low birthweight infants with lung immaturity. *Journal of Pediatrics* 1991;118:581-94
- (54) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England Journal of Medicine* 2008;358:700-8
- (55) N. Akpınar R. and Çetinkaya M. Early administration of the second surfactant dose in preterm infants with severe respiratory distress syndrome. *Turkish Journal of Pediatrics* 2009 51:6 (556-564)

- (56) Phibbs RH, Ballard RA, Clements JA, Heilbron DC, Phibbs CS, Schlueter MA, Sniderman SH, Tooley WH, Wakeley A. Initial clinical trial of Exosurf, a protein-free synthetic surfactant, for the prophylaxis and early treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1991;88:1-9
- (57) Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K; North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004 Apr;21(3):109-19.
- (58) Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. *J Perinatol.* 2006 May;26 Suppl 1:S51-6; discussion S63-4
- (59) Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health* 2005;10(2):109-16
- (60) Respiratory Support in Meconium Aspiration Syndrome: A Practical Guide. *International Journal of Pediatrics.* 2012;2012
- (61) Saeidi R., Hamed A., Robatsangi M.G., Javadi A., Dinparvar S. Comparing effects of beractant and poractant alfa in decreasing mortality rate due to respiratory distress syndrome in premature infants. *Tehran University Medical Journal.* 68 (11) (pp 644-648), 2011. Date of Publication: January 2011. AN: 2011080531
- (62) Sandri F, Plavka R, Simeoni U; CURPAP Advisory Board. The CURPAP study: an international randomized controlled trial to evaluate the efficacy of combining prophylactic surfactant and early nasal continuous positive airway pressure in very preterm infants. *Neonatology.* 2008;94(1):60-2. Epub 2008 Jan 15.
- (63) Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007836. DOI: 10.1002/14651858.CD007836
- (64) Shapiro DL, Notter RH, Morin FCD, et al. Doubled-blind, randomized trial of a calf lung surfactant extract administered at birth to very premature infants for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1985;76:593-599
- (65) Soll RF, Conner JM, Howard D. Early surfactant replacement in spontaneously breathing premature infants with RDS. *Pediatr Res* 2003;53:L312.
- (66) Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkötter E, Roll C, Hanssler L, Harms K, Herting E, Boenisch H, Windeler J, et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995 Jan;72(1):F8-13.
- (67) Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, Harms K, Herting E, McClure G, Reid M, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics.* 1992 Jan;89(1):13-20

- (68) Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.
- (69) Stevenson D, Walther F, Long W, Sell M, Pauly T, Gong A, Easa D, Pramanik A, LeBlanc M, Anday E, Dhanireddy R, Burchfield D, Corbet A, American Exosurf Neonatal Study Group 1. Controlled trial of a single dose of synthetic surfactant at birth in premature infants weighing 500 to 699 grams. *Journal of Pediatrics* 1992;120:S3–S12
- (70) Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001243.
- (71) SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Buchter S, Sánchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1970-9. Epub 2010 May 16
- (72) Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, Jonson B. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 313-320.
- (73) Ten Centre Study Group. Ten centre trial of artificial surfactant (artificial lung expanding compound) in very premature babies. *British Medical Journal* 1987;294:991–6
- (74) Vaucher YE, Harker L, Merritt TA, Hallman M, Gist K, Bejar R, et al. Outcome at twelve months of adjusted age in very low birth weight infants with lung immaturity: a randomized, placebo-controlled trial of human surfactant. *Journal of Pediatrics* 1993;122:126-32
- (75) Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, Agertoft L, Djernes B, Nathan E, Reinholdt Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *J. Pediatrics.* 1999 Feb;103(2):E24
- (76) Vidyasagar D, Velaphi S, Bhat VB. Surfactant replacement therapy in developing countries. *Neonatology.* 2011;99(4):355-66. Epub 2011 Jun 23.
- (77) Walti H, Paris - Llado J, Breart G, Couchard M, and the French Collaborative Multicentre Study Group. Porcine surfactant replacement therapy in newborns of 25-31 weeks' gestation: a randomized multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. *Acta Paediatrica* 1995;84:913-21

- (78) weet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. Switzerland: 2010 S. Karger AG, Basel., 2010:402-1
- (79) Whitsett JA, Hull WM, Luse S. Failure to detect surfactant protein-specific antibodies in sera of premature infants treated with Survanta, a modified bovine surfactant. *Pediatrics*.1991;87(4):505–510
- (80) Wilkinson AR, Jenkins PA, Jeffrey JA. Two controlled trials of dry artificial surfactant: early effects and later outcome in babies with surfactant deficiency. *Lancet* 1985;2:287–91
- (81) Yeh TF. Core Concepts: Meconium Aspiration Syndrome: Pathogenesis and Current Management. *NeoReviews* 2010;11(9):e503-e12

Sección 2.

Análisis Económico

Análisis económico del CPAP nasal y CPAP nasal con surfactante pulmonar como alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia

Presentación

El presente estudio, titulado “Análisis económico del CPAP nasal y CPAP nasal con surfactante pulmonar como alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia” se desarrolla dentro del marco de la *Guía de atención integral del recién nacido con trastornos respiratorios*, con el fin de ser utilizado como un insumo en las recomendaciones finales del manejo del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro.

Autores

Aurelio Mejía. Economista y MSc en Economía de la Salud de la Universidad de York, UK. Profesor del Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Sara Atehortúa. Economista y MSc en Gobierno y Asuntos Públicos de FLACSO, México. Profesora del Departamento de Economía, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Antioquia.

María Ximena Rojas. Enfermera, MSc en Epidemiología Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana, MSc en Salud Pública y Medicina Preventiva y estudiante del Doctorado en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica de la Universidad Autónoma de Barcelona. Profesora Asociada al Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Daniel Camilo Aguirre. Estadístico, MSc en Epidemiología y estudiante del Doctorado en Epidemiología de la Universidad de Antioquia. Profesor del Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Resumen

Objetivo: determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad de dos alternativas de profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria (CPAP nasal y CPAP nasal + surfactante) en recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas, comparadas con la estrategia usual que no incluye profilaxis.

Metodología: análisis de costo-efectividad basado en las tarifas de prestación de servicios del Manual Tarifario del ISS 2001.

Perspectiva: Sistema General de Seguridad Social en Salud (pagador) a precios de 2010.

Desenlace: muerte evitada.

Intervenciones: aplicación de presión positiva continua en la vía aérea, sola o combinada con el uso de surfactante pulmonar, comparado con la práctica usual que no incluye profilaxis.

Población: recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas, que se consideran con alto riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria.

Horizonte temporal: desde el nacimiento del prematuro hasta el alta hospitalaria (periodo neonatal).

Características del modelo: árbol de decisiones que simula la evolución de recién nacidos prematuros de 27 a 31 semanas de gestación que pueden recibir o no alguna estrategia de profilaxis, y que pueden presentar síndrome de dificultad respiratoria y otros desenlaces como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o muerte.

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

Resultados: la estrategia de CPAP nasal resultó ser, tanto en el caso base como en los análisis de sensibilidad, una alternativa altamente costo efectiva en comparación con la estrategia de no profilaxis

y con la estrategia de CPAP nasal + surfactante. Para una disposición a pagar por muerte evitada superior a 20 millones de pesos, la probabilidad de que la profilaxis con CPAP nasal sea costo efectiva es del 90%. La estrategia de no profilaxis siempre se encuentra dominada por las dos estrategias de profilaxis, tanto en el caso base como en los análisis de sensibilidad.

Conclusiones: se recomienda el uso de CPAP nasal como estrategia de profilaxis para el síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas en Colombia.

Pregunta económica

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), a partir de las preguntas y recomendaciones de la *Guía de atención integral del recién nacido con trastornos respiratorios*, definió la importancia que cada una de ellas podría tener para la evaluación económica. Para ello se tuvieron en cuenta los pasos y criterios señalados en el paso 17 y 20 de la *Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral*, tales como la existencia de estudios previos para el país, las diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y el estado de salud de la población.

Esta priorización inicial se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Una vez finalizó el proceso de búsqueda de evidencia, se evaluaron estos resultados con el ejercicio inicial de priorización de preguntas económicas para determinar las preguntas con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica. De las 43 preguntas clínicas que se abordaron en esta guía, el GDG consideró que 13 no aplicaban para evaluación económica, pues se referían a definiciones o indicaciones generales para el uso de intervenciones o medicamentos; 14 se clasificaron como preguntas de baja prioridad, por lo general porque no se esperaban grandes diferencias en los costos o en la efectividad, 8 como prioridad moderada y 8 como de alta prioridad para evaluación económica (ver herramienta 20 en el Apéndice 1). Posteriormente, en una primera reunión con el ente gestor se acordó una pregunta para iniciar el desarrollo de la evaluación económica (ver herramienta 23 en el Apéndice 1).

El GDG evaluó las recomendaciones preliminares de las preguntas que fueron clasificadas de alta prioridad para evaluación económica y eligió para evaluación económica *de novo* la comparación de las estrategias de profilaxis para síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en recién nacidos prematuros (de 27 – 31 semanas): 1) aplicación de presión positiva continua en la vía aérea nasal (CPAP nasal por sus siglas en inglés) y la administración de surfactante pulmonar, y 2) la estrategia de CPAP nasal solo, ambas comparadas con la práctica usual más común en las unidades de cuidado neonatal en el país que no incluye la profilaxis.

El GDG seleccionó esta comparación teniendo en cuenta que una de las principales complicaciones del nacimiento prematuro es el SDR, cuya causa es la enfermedad de membrana hialina, originada por una insuficiente cantidad de surfactante pulmonar debida a la inmadurez del sistema de producción del mismo, que sólo alcanza su completo desarrollo después de la semana 36 de gestación (Robertson 1992). Alrededor de 32% de los recién nacidos prematuros presentan SDR por esta causa (National Heart, Lung, and Blood Institute 2011). Su incidencia es menor a mayor edad gestacional al momento

del nacimiento: entre los recién nacidos de 26 a 28 semanas de gestación, la incidencia es de 60%, mientras que en niños de 30 a 31 semanas es de 25%; los recién nacidos a término rara vez desarrollan SDR (Robertson 1992).

Muchos recién nacidos prematuros con SDR desarrollan complicaciones como ceguera, trastornos neurológicos por daño cerebral y trastornos respiratorios crónicos entre los que se cuenta el asma y la displasia broncopulmonar, todas ellas con una alta probabilidad de discapacidad por secuelas (Fraser 2004). Por estos motivos, en las últimas dos décadas se han estudiado varias estrategias de manejo ventilatorio del recién nacido prematuro tendientes a evitar los problemas respiratorios, mejorar su sobrevida y disminuir las secuelas a largo plazo asociadas a la ventilación mecánica en el periodo neonatal.

El surfactante pulmonar es crucial en el manejo temprano del SDR, y su administración en las primeras horas después del nacimiento está asociada con una reducción de la morbilidad debida al SDR (Rojas 2012). Sin embargo, aún se discute cuál es el momento más apropiado para administrar el surfactante: al inicio de los primeros síntomas de dificultad respiratoria (surfactante temprano), en forma profiláctica a todo recién nacido prematuro que se considere a riesgo de SDR (surfactante profiláctico), o como terapia una vez se ha establecido el SDR (surfactante tardío, de rescate o de tratamiento). Si bien las administraciones profiláctica y temprana han mostrado reducir el riesgo de neumotórax, de enfisema pulmonar intersticial, de enfermedad pulmonar crónica y de mortalidad neonatal en comparación con el uso tardío de surfactante que se inicia como tratamiento del SDR ya establecido (Morley 1997, Egberts 1997, Horbar 2004), el alto costo de la estrategia profiláctica para los sistemas de salud puede limitar su adopción en países de bajos ingresos.

Por otra parte, el recién nacido con SDR frecuentemente requiere de soporte ventilatorio para tratar la hipoxemia y la hipercapnia asociadas con el SDR, por lo que se han estudiado varias estrategias de ventilación mecánica, así como estrategias basadas en técnicas de soporte no invasivas para minimizar los riesgos de daño del parénquima pulmonar, el trauma asociado al ventilador (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial) y la toxicidad por oxígeno (Morley 1997). La aplicación del CPAP nasal como estrategia de soporte no invasiva se ha descrito como un sistema simple y poco costoso, que ha mostrado ser efectivo en el manejo del SDR no complicado (De Klerk 2001). Debido a sus potenciales beneficios, esta es una alternativa muy atractiva para la profilaxis del SDR en los recién nacidos prematuros.

Teniendo en cuenta lo anterior, este análisis económico responde a la siguiente pregunta: desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, ¿cuál es la estrategia de profilaxis para SDR más costo efectiva, comparando CPAP nasal + surfactante y CPAP nasal solo, con respecto a la práctica

convencional de no profilaxis, en recién nacidos con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas? Se espera que la evaluación de costos y consecuencias, basada en datos locales, permita estimar el impacto de estas alternativas en los costos de atención para el SGSSS y en los desenlaces de salud de los recién nacidos prematuros.

A partir de la pregunta anterior, el grupo de evaluaciones económicas definió los aspectos principales que componen esta pregunta siguiendo el formato PECOT+R sugerido en el paso 18 de la guía metodológica (tabla 1):

Tabla 1. Pregunta económica en formato PECOT+R

Pacientes	Exposición	Comparación	Desenlaces	Tiempo	Recursos
Recién nacido prematuro (27-31 semanas) en riesgo de desarrollar SDR, con respiración espontánea	CPAP nasal + Surfactante pulmonar profilácticos CPAP nasal profiláctico sólo	Práctica usual de no profilaxis	Displasia broncopulmonar (DBP), complicaciones neonatales neurológicas y mortalidad neonatal intrahospitalaria	Periodo neonatal: desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria	Exámenes de diagnóstico, medicamentos, insumos y equipos para el soporte ventilatorio, estancia hospitalaria, servicios de profesionales especializados

Objetivos

General

Evaluar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad de la aplicación combinada de CPAP nasal + surfactante y de la aplicación de CPAP nasal solo, como estrategias de profilaxis para SDR, con respecto a la práctica usual en el SGSSS de no profilaxis, en recién nacidos con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas.

Específicos

1. Conocer el estado del arte de la evaluación económica de alternativas de profilaxis para SDR.
2. Identificar el consumo de recursos de cada una de las alternativas a evaluar.
3. Medir y valorar los recursos consumidos por cada una de las estrategias.
4. Construir un modelo de decisiones que permita sintetizar la evidencia clínica y económica para determinar cuál y en qué escenarios una estrategia puede resultar costo-efectiva para el país.
5. Estimar el impacto de los cambios en el costo y la efectividad de las estrategias sobre los resultados del modelo.

Revisión de la evidencia económica

El objetivo de la revisión de literatura económica es conocer el estado del arte de estudios económicos referidos a las estrategias de profilaxis para SDR contempladas en esta GAI. Esta información proporciona antecedentes para la elaboración de los modelos económicos y un marco de comparación de los resultados, sin embargo, no se puede hablar de evidencia económica en el mismo sentido que evidencia clínica, pues las diferencias en los modelos de atención, contratación, precios y tecnologías implican que decisiones basadas en resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos pueden no aplicar en nuestro medio (Drummond 2009).

A continuación se describen las bases de datos consultadas, el protocolo de búsqueda y los resultados de la revisión de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del paso 19 de la guía metodológica.

Bases de datos utilizadas en la búsqueda

Se aplicó un protocolo de búsqueda en bases de datos especializadas en evaluaciones económicas y evaluaciones de tecnologías y bases de datos internacionales y colombianas. A continuación se describen las bases de datos consultadas.

Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database: administradas por el Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York. El CRD realiza búsquedas sistemáticas de evaluaciones económicas y reportes de evaluación de tecnologías en bases de datos como MEDLINE, The Cochrane Library, EMBASE, PSYCINFO y CINAHL, entre otras. Además, contiene resúmenes estructurados de evaluaciones económicas y reportes de evaluación de tecnologías de 52 miembros de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment y otras 20 organizaciones de evaluaciones de tecnología en salud alrededor del mundo.

MEDLINE (vía OVID): se realizó una búsqueda restringida al último año y siguiendo el mismo protocolo empleado por el CRD, para recuperar publicaciones recientes no incluidas en las bases de datos anteriores.

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud de la Organización Panamericana de la Salud: se restringió la búsqueda a la base de datos LILACS y evaluaciones de tecnologías en salud de agencias iberoamericanas.

Istor: se realizó una búsqueda amplia en las revistas de economía incluidas en esta base de datos.

Adicionalmente, se consultaron los resultados de una revisión sistemática que el Grupo de Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia adelantó en 2011 para identificar las publicaciones colombianas en evaluación económica en salud. Esta búsqueda se realizó en las bases de datos anteriores, en el Pubindex de Colciencias, en bases de datos de borradores de trabajo en economía (Research Papers in Economics y Dotec-Colombia) y se complementó con una revisión manual de hojas de vida (CVLac) de los autores identificados en la búsqueda inicial. Por último, se revisaron las guías de práctica clínica (GPC) identificadas por el GDG en el proceso de adaptación de recomendaciones.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda empleó las palabras claves del MeSH y conceptos clínicos (en español e inglés) relacionados con la condición clínica de los recién nacidos y las intervenciones tales como prematuridad, bajo peso al nacer, presión positiva, presión positiva continua en la vía aérea, ventilación, entre otros, los cuales se combinaron con términos económicos mediante el operador AND (solo en las bases de datos no especializadas en evaluaciones económicas). Detalles del protocolo de búsqueda en cada una de las bases consultadas se presenta en el Apéndice 2.

Criterios de selección

Los criterios de selección fueron aplicados de forma independiente por dos investigadores a todos los títulos y resúmenes de los artículos identificados, con el fin de eliminar los que eran claramente irrelevantes. Posteriormente, los mismos criterios se aplicaron a los artículos en texto completo para determinar cuáles se incluían en la síntesis de evidencia. Las diferencias con respecto a qué artículos incluir fueron resueltas por consenso.

Tipos de estudios: evaluaciones económicas completas (costo efectividad, costo utilidad, costo beneficio), estudios de minimización de costos, estudios de costo-consecuencia, reportes de evaluación de tecnologías o GPC que incluyeran evaluaciones económicas de sus recomendaciones.

Tipo de participantes: recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas.

Tipo de intervenciones: CPAP nasal + surfactante y CPAP nasal solo, comparados entre sí o contra no profilaxis.

Tipo de desenlaces: costo-efectividad, calidad de vida, años de vida ajustados por calidad, años de vida ajustados por discapacidad, días de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica, incidencia de SDR, incidencia de DBP o hemorragia intraventricular, muerte.

Se excluyeron editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor, artículos de carga de la enfermedad, estudios de tratamiento de SDR, y estudios que no reportaran costos o uso de recursos. Los resultados de la búsqueda y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se presentan siguiendo las recomendaciones del grupo PRISMA (Moher 2009).

Resultados de la búsqueda

La búsqueda permitió identificar 118 referencias no duplicadas. A partir de la revisión del título y el resumen, se excluyeron 106 que no cumplían los criterios de inclusión, de manera que se revisó el texto completo de 12 referencias, de las cuales ninguna cumplía los criterios de inclusión (Apéndice 3). Por tal motivo, no es posible diligenciar la Herramienta 24 de la guía metodológica (Matriz de dominios de la información de revisión y evaluación sistemática de evaluaciones económicas).

Metodología del estudio económico

De acuerdo con el paso 18 de la guía metodológica, es necesario delimitar el alcance de la evaluación económica, el cual incluye los siguientes elementos:

- Pregunta de investigación (se presentó en la primera parte del documento)
- Tipo de evaluación económica
- Ámbito de comparación de la evaluación económica
- Población objetivo
- Perspectiva de análisis
- Horizonte temporal
- Opciones en salud consideradas
- Comparadores y sus consecuencias en salud
- Costos asociados

A continuación se presenta el desarrollo de cada uno de estos elementos para la pregunta clínica priorizada para evaluación económica *de novo*.

Tipo de evaluación económica

Análisis de costo-efectividad basado en un árbol de decisiones que relaciona costos de atención y principales desenlaces en salud durante el transcurso del periodo neonatal, usando las tarifas de prestación de servicios del Manual Tarifario del ISS 2001 + 30%.

Ámbito de comparación de la evaluación económica

De acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica, el ámbito de comparación es intrapatólogía.

Población objeto de estudio

Recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas, considerados de alto riesgo para desarrollar SDR. No se consideran sub-grupos adicionales.

Perspectiva

Se adoptó la perspectiva del SGSSS restringida, sin discriminar las responsabilidades de los pagadores involucrados.

Horizonte de tiempo

El horizonte considerado va desde el nacimiento del prematuro hasta el alta hospitalaria, que comprende el periodo neonatal. El GDG considera que este es un horizonte adecuado pues los costos y los desenlaces críticos para tomar una decisión ocurren durante este periodo.

Opciones en salud consideradas y comparadores

Las opciones consideradas para el manejo del recién nacido prematuro con riesgo de SDR son:

1. **Profilaxis con CPAP nasal y surfactante pulmonar:** esta intervención se aplicaría a todos los recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de gestación, después de la reanimación en sala de partos y se iniciaría dentro de los primeros 5 a 15 minutos de vida. El recién nacido es intubado para la aplicación de surfactante y extubado rápidamente para ser puesto en CPAP nasal inmediatamente después de la administración del surfactante. Los recién nacidos que después de la administración del surfactante requieren fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) > 0,6 con signos de dificultad respiratoria o apnea, no son candidatos para extubación y deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones de la GAI para este caso. El surfactante se administra a razón de 100 mg/kg.
2. **Profilaxis con CPAP nasal solo:** esta intervención se aplica a todos los recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de gestación, dentro de los primeros 15 minutos de vida, después de la reanimación en sala de partos. El recién nacido es puesto en CPAP nasal independientemente de su estatus respiratorio y monitoreado continuamente en busca de signos de dificultad respiratoria y requerimientos de oxígeno. El soporte inicial con CPAP nasal es dado a través de prongs nasales a una presión de 5 cm H₂O, que puede incrementarse hasta un máximo de 7 cm H₂O.
3. **Manejo usual, no profilaxis:** en este caso el recién nacido prematuro que respira espontáneamente, después del periodo de reanimación en sala de partos, es dejado en observación con el fin de detectar tempranamente cualquier signo de dificultad respiratoria que indique la necesidad de iniciar soporte ventilatorio. De acuerdo con las recomendaciones de esta guía, una vez se presenten estos signos, el recién nacido debe ser puesto en CPAP nasal (lo que se conoce como manejo temprano) y si lo requiere, por empeoramiento del cuadro respiratorio y aumento de requerimientos de oxígeno, más adelante debe recibir surfactante (conocido en la literatura como surfactante de tratamiento, de rescate o selectivo). Esta alternativa corresponde al referente de

comparación sugerido en el paso 18 de la guía metodológica y que refleja la práctica más usual en el SGSSS.

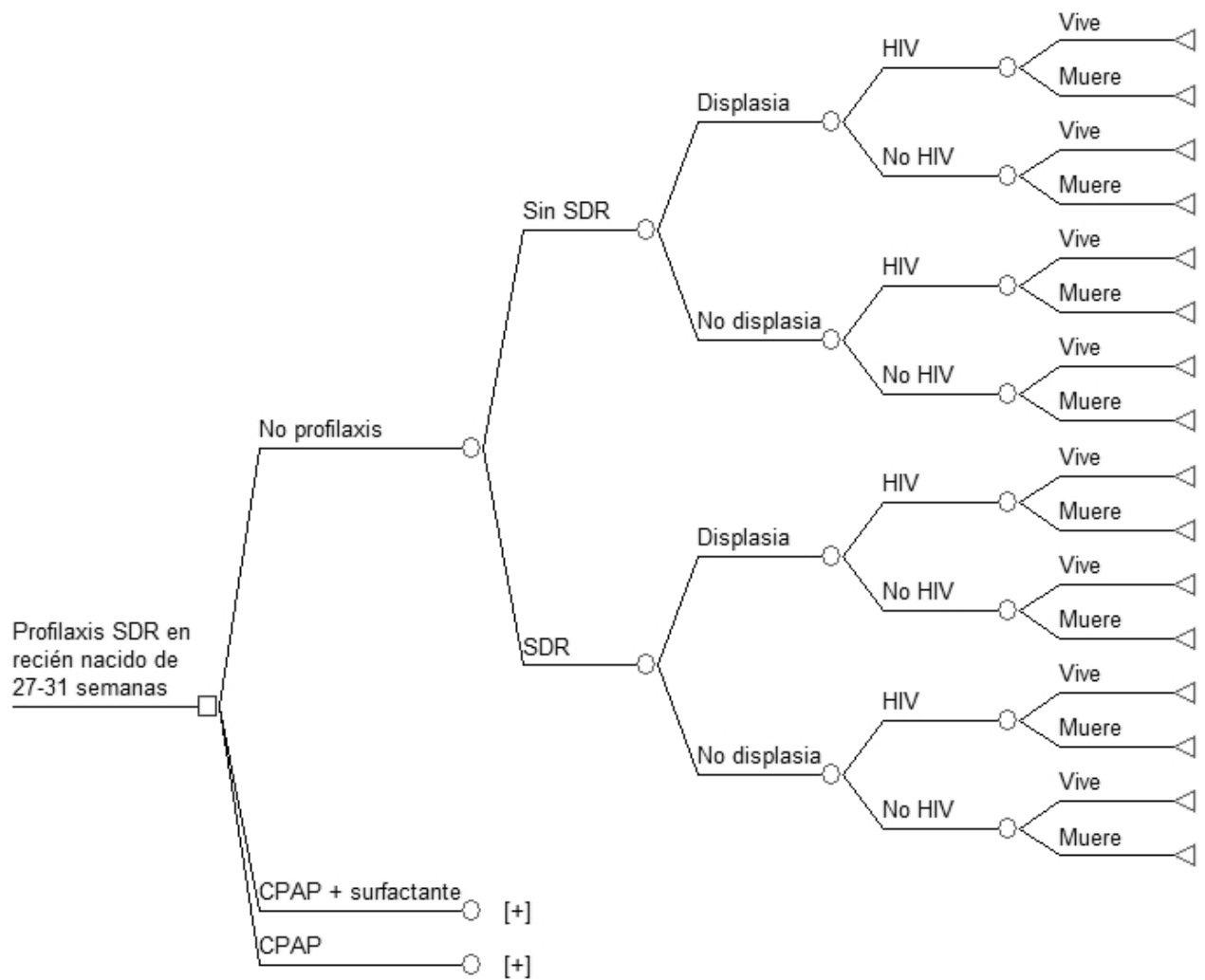
Árbol de decisión

Siguiendo las recomendaciones del paso 22 de la guía metodológica, se planteó un árbol de decisiones con el fin de sintetizar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones y los costos de cada una de las alternativas que se evalúan. En el árbol (ver Figura 1), el cuadrado representa el nodo de decisión inicial: a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos (desenlaces clínicos relevantes) de manera probabilística. Por último, los triángulos indican el final de los eventos, que tienen asociados unos costos y desenlaces específicos.

El modelo simula el comportamiento de una cohorte de recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de gestación, con idéntico riesgo basal, que después de su reanimación respiran espontáneamente, lo que los hace aptos para un soporte ventilatorio basado en CPAP nasal. Los recién nacidos pueden desarrollar o no SDR, y durante el periodo neonatal puede experimentar otros desenlaces como hemorragia intraventricular grado III-IV (HIV), displasia broncopulmonar moderada y severa (DBP) o muerte. Con respecto a estos desenlaces, se define la DBP como la necesidad de oxígeno $FiO_2 > 21\%$ por al menos 28 días, y de acuerdo con los criterios del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), validados internacionalmente, se define su gravedad según el soporte necesario a las 36 semanas de edad gestacional corregida (Jobe 2001). En el caso de la HIV, su diagnóstico se realiza por ecografía transfontanelar durante la hospitalización en la unidad neonatal de acuerdo con la clasificación de Papile (Papile 1978). En la Figura 1 se presenta una de las ramas del árbol de decisión (no profilaxis), las dos restantes tienen la misma estructura.

Se espera que las estrategias difieran en la probabilidad de ocurrencia de los eventos, lo cual se traduciría en diferencias en el consumo de recursos y en los costos y efectividad esperados de cada una de ellas. Si bien las estrategias se plantean para la profilaxis del SDR, el desenlace que se empleará en el análisis es la mortalidad, pues este es uno de los desenlaces más importantes para tomar una decisión, tal como lo plantea el paso 21 de la guía metodológica.

Figura 1. Árbol de decisiones para la evaluación de estrategias de profilaxis para SDR



Fuentes de información

Información sobre efectividad

La información sobre efectividad se extrajo de ensayos clínicos identificados en el proceso de elaboración de recomendaciones. Las estrategias de búsqueda, los criterios de selección y la evaluación de la calidad se presentan en el análisis de la evidencia que apoya la recomendación clínica. La información para las dos estrategias de profilaxis se tomó del ensayo clínico de Dunn 2011, mientras para la estrategia de no profilaxis se emplearon los datos del grupo control estudiado en el ensayo de Rojas 2009, el cual compara estrategias para el manejo temprano del recién nacido con primeros signos de dificultad respiratoria en Colombia. Las características generales de ambos ensayos clínicos se presentan en el Apéndice 4.

En la revisión de la literatura también se identificó un estudio que comparaba las mismas estrategias de profilaxis contempladas en esta evaluación (Sandri 2010), sin embargo este ensayo clínico se realizó en prematuros de menor edad gestacional (de 25 a 28 semanas y 6 días, con edad promedio de 27 semanas y un peso de 913-967 gramos), mientras el estudio de Dunn 2011, además de tener grupos con un mayor número de participantes (224 vs 103 en el grupo de CPAP nasal y 219 vs 105 en el grupo de CPAP nasal + surfactante), se realizó en prematuros con mayor edad gestacional (26 a 29 semanas y 7 días, edad promedio de 28 semanas y un peso de 1.053 gramos), y por lo tanto sus resultados se ajustan más a la población del modelo. Debido a esta heterogeneidad, el GDG no consideró apropiado realizar un metanálisis de ambos estudios.

Para estimar la probabilidad de DBP en las estrategias de profilaxis, dado que el estudio de Dunn 2011 no evaluó este desenlace de manera independiente sino como parte del desenlace combinado de “muerte o DBP”, fue necesario descontar de los casos de DBP o muerte el número de fallecimientos (se realizó una consulta al Dr. Michael Dunn, investigador principal del estudio, quien confirmó que todas las muertes se presentaron antes de la semana 36 de edad gestacional, y por lo tanto, según la definición de DBP, ninguno de estos niños tuvo DBP).

La incidencia de SDR con la estrategia de CPAP nasal solo se calculó como el porcentaje de recién nacidos prematuros que requirieron surfactante y que fueron asignados al grupo de CPAP nasal en el estudio de Dunn (2011), mientras la incidencia de SDR con la otra estrategia de profilaxis se estimó a partir del porcentaje de recién nacidos que requirieron una segunda dosis de surfactante después de haber recibido la intervención correspondiente al grupo de CPAP nasal + surfactante en el mismo ensayo. En la rama de no profilaxis, la probabilidad de SDR se estimó a partir de los datos reportados en los grupos de control de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas de Subramaniam

2009 y de Rojas 2012, las cuales evaluaron estrategias de profilaxis para el SDR (ya sea con CPAP nasal o con surfactante) en recién nacidos prematuros en comparación con no profilaxis (el grupo control recibió manejo expectante y tratamiento temprano al presentar signos de aparición del SDR).

Las probabilidades de transición del árbol de decisiones se presentan en la Tabla 2. Debido a que no fue posible obtener probabilidades condicionales para todos los eventos, se asumió independencia en las probabilidades de muerte, HIV y DBP. Para la estimación de los límites del intervalo de confianza para el riesgo se utilizó un nivel de confianza del 95% empleando el método de Wald (Agresti 1998), que ha sido el método más común para la estimación de los límites de una proporción. En los casos en que los límites del intervalo de confianza fueran inferiores a cero o superiores a uno por el método de Wald, los límites fueron calculados por la fórmula propuesta por Wilson 1927 llamado intervalo aproximado por el método del score.

Tabla 2. Probabilidades de transición para el árbol de decisión

Estrategia	Variable	Riesgo de evento	Límite inferior	Límite superior	Fuente
No profilaxis	SDR	0,537	0,31	0,60	Subramaniam 2009 y Rojas 2012
	DBP	0,49	0,41	0,58	
	HIV	0,014	0,004	0,05	Rojas 2009
	Muerte neonatal	0,092	0,04	0,14	
CPAP nasal + Surfactante	SDR	0,505	0,44	0,57	Dunn 2011
	DBP	0,218	0,16	0,27	
	HIV	0,037	0,01	0,06	
	Muerte neonatal	0,070	0,04	0,10	
CPAP nasal	SDR	0,45	0,39	0,52	Dunn 2011
	DBP	0,265	0,21	0,32	
	HIV	0,027	0,01	0,05	
	Muerte neonatal	0,041	0,015	(0,067)	

Identificación, medición y valoración de costos

La identificación de los eventos generadores de costos partió de la especificación de las alternativas a comparar y del árbol de decisiones. En este paso se incluyeron los recursos con mayor impacto en los costos y por ende con mayor probabilidad de influir en la decisión, tales como la internación en las unidades neonatales, medicamentos y procedimientos para el manejo del recién nacido prematuro con SDR. Es importante señalar que en el artículo 48 del Manual Tarifario del ISS se establece que las unidades neonatales exigen la permanencia del médico especialista en neonatología o de pediatra y

enfermera que demuestren experiencia en cuidado intensivo neonatal, por lo cual no es necesario costear estos profesionales de manera independiente.

La medición de los recursos consumidos en cada uno de los desenlaces se realizó mediante la definición de un caso típico, cuyos pasos se detallan a continuación:

1. Se construyó un caso típico preliminar a partir de las revisiones de protocolos y GPC evaluadas por el GDG.
2. Los resultados anteriores fueron discutidos con los expertos temáticos de la guía y presentados en diversas reuniones del GDG.
3. Se empleó la herramienta 26 propuesta en el paso 22 de la guía metodológica para definir la frecuencia de uso de servicios por opción de manejo clínico, en aquellos servicios o insumos en los que era necesario, a partir de un consenso informal en el GDG (Apéndice 5).

El dato de estancia hospitalaria, específicamente el exceso de estancia asociado a las complicaciones de DBP y HIV con respecto a recién nacidos sanos, se obtuvo del estudio de Klinger 2006. El dato correspondiente a DBP se calculó como el promedio de exceso de estancia para los recién nacidos entre 750 y 1250 gramos. Para HIV, este estudio no reporta el dato de exceso de estancia asociado a este desenlace con respecto a recién nacidos prematuros sanos sino con respecto a niños con DBP. Sin embargo, considerando que los casos en los que se presenta HIV sin otra morbilidad el exceso de estancia sería similar al exceso de estancia dado por la HIV en los niños con DBP, asumimos que esta es la estancia adicional esperada para niños con HIV.

Una vez identificados los recursos y su frecuencia de uso, para su valoración se usaron las tarifas del Manual Tarifario del ISS y la información disponible en el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO). Para la estimación de los costos de los medicamentos se siguió la metodología de costeo descrita en el artículo 1 del Decreto 4474 de 2010, empleando los datos del Sistema de información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de Salud y Protección Social, tal como lo recomienda el paso 22 de la guía metodológica. Los reportes del SISMED se efectúan trimestralmente, consolidando datos que permiten el análisis y seguimiento del comportamiento de los precios en Colombia, a través de información suministrada por los laboratorios, mayoristas, las EPS, IPS sobre sus operaciones de compra y venta de medicamentos.

El costo unitario de los medicamentos se presenta en la Tabla 3, el cual corresponde al precio ponderado del medicamento en el canal institucional-laboratorio, excepto para el surfactante Curosurf®[®], para el cual no se reportaban registros en el canal institucional-laboratorio y por lo tanto

se emplearon los precios correspondientes al canal comercial-laboratorio. En el caso del surfactante, se tuvieron en cuenta las dos presentaciones más utilizadas en el mercado colombiano: Survanta® y Curosurf®

Tabla 3. Precio unitario de los medicamentos

Medicamento	Unidad	Valor unitario	Fuente
Survanta	Ampolla 4 ml	\$ 656.366	SISMED Enero - Diciembre 2010
	Ampolla 8 ml	\$ 924.970	
Curosurf	Ampolla 1,5 ml	\$ 1.233.826	
	Ampolla 3 ml	\$ 1.975.692	
Oxígeno medicinal	m3	\$ 1.802	

Con el fin de identificar cuál tarifa o manual tarifario representa mejor la realidad de pagos y contrataciones del país, se realizó una consulta sobre las tarifas usadas en las contrataciones de servicios de salud en el último año. Para el régimen contributivo se consultó una muestra de entidades prestadoras de servicios de salud (EPS) a las cuales se les pidió informar la tarifa de contratación usada para una lista de recursos (técnica de consulta a grupos nominales). Para el subsidiado se contó con una base de datos suministrada por Gestarsalud de tarifas usadas por las Empresas Promotoras de Salud del Régimen Subsidiado asociadas durante el período 2009-2010.

Las instituciones que participaron en la consulta cuentan con una importante participación en el mercado según número de afiliados (ver Tabla 4). En general, las instituciones prestadoras de servicios de salud y las EPS usan diferentes manuales tarifarios, de los cuales sobresalen el SOAT, el Decreto 2423 de 1996, usado principalmente para el sector público (régimen subsidiado), en el que se fijan y establecen tarifas en SMLDV, y el Manual Tarifario del ISS -Acuerdo 256 de 2001-, más usado en el sector privado (régimen contributivo). Se pudo concluir a partir del ejercicio propuesto, que el porcentaje de negociación (% que se adiciona a las tarifas definidas en los manuales tarifarios) es determinado por factores como prestigio institucional, poder de negociación (direccionamiento de población), niveles de complejidad en la atención, tipos de contratación (capitación, evento, caso, conjunto integral de atenciones, paquete o grupo relacionado de diagnóstico), ubicación geográfica y estructura de mercado.

Tabla 4. Instituciones participantes en el análisis de tarifas y número de afiliados, 2011

Instituciones consultadas		Afiliados
Régimen contributivo	Afiliados total	Participación mercado (aproximada)
SURA EPS	1.613.692	6,8%
SALUD TOTAL EPS	2.200.234	9,2%
COMPENSAR EPS	849.029	3,6%
COOMEVA EPS	3.531.308	14,8%
Régimen subsidiado	Afiliados total	Participación mercado (aproximada)
ECOOPSOS	635.454	2,6%
ASMET SALUD	1.429.181	5,8%
MUTUAL SER	1.022.190	4,1%
AMBUQ	735.613	3,0%
OTRAS EMPRESAS SOLIDARIAS	5.550.223	22,5%

Fuente: Datos a Junio de 2011 según Supersalud

Una vez conocida la distribución de este porcentaje de contratación (para el régimen contributivo y subsidiado), se seleccionaron 30 procedimientos o recursos afines a todas las guías del consorcio de las tres universidades que hacen parte de la Alianza CINETS (Universidad Nacional sede Bogotá, Pontificia Universidad Javeriana y Universidad de Antioquia), con el propósito de equiparar los valores del manual SOAT 2010 (pleno, -5%, -10%, -15% y -30%) en valores del manual ISS 2001, y poder conocer el porcentaje adicional que se usaría como insumo en los análisis económicos de las GAI a cargo del consorcio de universidades. La conversión de los valores de SOAT en ISS 2001+/- un porcentaje definido, permitió establecer la similitud de las tarifas entre el régimen contributivo y el subsidiado (para el año 2010): la variación de los porcentajes en la negociación del SOAT equivalen al ISS 2001+30%, donde su porcentaje mínimo fue 25% y el máximo 48%.

Los costos unitarios de los procedimientos se presentan en la Tabla 5. Para la estancia hospitalaria se usaron las tarifas correspondientes a servicios de alta complejidad. En el costo total de cada uno de los desenlaces solo se incluyó el costo del exceso de recursos asociados a cada desenlace, esto es SDR, DBP y HIV, pues otros costos asociados a la prematuridad son comunes a todas las alternativas y por lo tanto no inciden en la decisión.

Tabla 5. Costo unitario de los procedimientos incluidos en los modelos

Intervención o procedimiento	Tarifa ISS 2001 + 30%
Unidad de cuidados intensivos neonatal	\$ 705.848
Unidad de cuidados intermedios neonatales	\$ 310.453
Unidad de cuidados básicos neonatales servicio de complejidad alta	\$ 133.283
Tomografía axial computada de cráneo simple y con contraste	\$ 158.438
Ultrasonografía diagnostica cerebral transfontanelar con transductor de 7.mhz o mas	\$ 45.721
Interconsulta por medicina especializada	\$ 21.710
Radiografía de tórax (a.p y lateral)	\$ 26.858
Ionograma [Cloro, Sodio, Potasio y Bicarbonato o Calcio]	\$ 28.288
Terapia respiratoria integral	\$ 10.517
Medición de gases en sangre venosa mixta	\$ 48.516
Procesamiento de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos desleucocitados	\$ 166.114
Procesamiento de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos irradiados	\$ 275.217
Aplicación de la unidad de glóbulos rojos o eritrocitos	\$ 24.440
Prueba de compatibilidad, cruzada mayor en tubo	\$ 17.167
Anticuerpos irregulares, detección [rastreo o rai] en tubo	\$ 43.069

Para el costeo de las estrategias de profilaxis se tuvo en cuenta la siguiente duración de la ventilación:

- Para los niños que no experimentan SDR, se costearon 6 horas de uso del equipo de ventilación (esta sería la máxima duración que el niño permanecería con ventilación si no presenta signos de SDR)
- En los niños que experimentan SDR, el costo de la ventilación incluye 2 horas mientras el recién nacido recibe la estrategia de profilaxis y 48 horas para el tratamiento. Se asume que la duración del CPAP nasal profiláctico sería solo de dos horas pues, a partir de las recomendaciones de la guía, en presencia de SDR se debe administrar surfactante de rescate temprano, es decir, antes de las dos horas de vida.

Para estimar el costo anual equivalente de los ventiladores neonatales (a partir del cual se calculó el costo por hora) se empleó la siguiente fórmula (Drummond 2005):

$$E = \frac{K}{\frac{1}{r} - \frac{1}{r(1+r)^n}}$$

Donde

E = costo anual equivalente.

K = desembolso inicial (costo del equipo de ventilación).

r = tasa de descuento (empleamos una tasa del 3%).

n = vida útil (se asumió una vida útil de 10 años para todos los equipos).

El costo para diferentes ventiladores neonatales que permiten la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea nasal fue suministrado por varios distribuidores de ventiladores neonatales en Colombia (ver Apéndice 6). En el caso base se trabajó con el costo promedio de todos los ventiladores, al cual se adicionó el costo del humidificador, insumos y el mantenimiento recomendado por los distribuidores; en el análisis de sensibilidad se calcularon los resultados con el costo del equipo más barato y el más costoso.

Tasa de descuento

Teniendo en cuenta el horizonte temporal del estudio, no fue necesario aplicar tasa de descuento (paso 23 de la guía metodológica).

Medición de la relación entre costos y efectos de salud

La medición de la relación entre costos y efectos de salud se realiza siguiendo las recomendaciones del paso 24 de la guía metodológica. Cuando se comparan los costos y resultados de dos tecnologías pueden surgir cuatro escenarios (Johannesson 1993): 1) La nueva alternativa es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que es una estrategia “dominada” y la decisión es no aceptar la nueva tecnología; 2) La nueva alternativa es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”, lo que implica que la decisión óptima es aceptar esta nueva tecnología; 3) La nueva alternativa es menos costosa y menos efectiva o 4) Es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos es posible calcular la relación incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{Relación de costo efectividad incremental} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa i comparada con una alternativa j y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

Asumiendo que el Ministerio de Salud y Protección Social (decisor) enfrenta un presupuesto establecido de manera exógena y persigue unos objetivos específicos, la relación incremental de costo efectividad de una tecnología se puede comparar con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad, en términos de salud, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si $RICE < \lambda$ (Claxton 2010).

En Colombia no se ha definido un umbral de manera explícita y no es objeto de esta evaluación realizar una estimación de la disposición a pagar por resultados en salud. Sin embargo, para interpretar los resultados en el caso que sea necesario calcular la relación incremental, seguiremos las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, las cuales establecen que una intervención puede denominarse como costo-efectiva si la relación incremental de costo efectividad es inferior a 3 veces el valor del producto interno bruto (PIB) per-cápita, que para 2010 corresponde a \$36.143.349 pesos (Banco de la República 2010).

Incertidumbre y análisis de sensibilidad

Los parámetros incluidos en el modelo, como el costo de los ventiladores, dosis y tipo de surfactante, y el efecto de los tratamientos, están sujetos a incertidumbre, la cual debe tenerse en cuenta para determinar qué tanta confianza puede tener el decisor en las conclusiones del estudio. Como lo describe el paso 25 de la guía metodológica, esta incertidumbre puede analizarse mediante diferentes análisis de sensibilidad, los cuales se describen a continuación.

Además de emplear distintas tarifas para valorar los recursos consumidos (ISS + 30% en el caso base, ISS + 25% e ISS + 48% en el análisis de sensibilidad), las cuales permiten reflejar las diferentes tarifas de contratación en el país, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos (de una y dos vías) para evaluar el impacto de cambios en las probabilidades de transición y costos en los resultados del modelo. En primer lugar, se realizó un análisis de sensibilidad de una vía, en el cual se modificaron todas las variables de manera separada, cuyos resultados se presentan mediante un diagrama de tornado. Posteriormente, se realizó un análisis de sensibilidad de dos vías para evaluar el impacto de cambios simultáneos en las variables más relevantes para tomar la decisión.

Con respecto a la estancia, el estudio de Klinger (2006) no especifica si el exceso de estancia corresponde a estancia en UCI neonatal o en unidad de cuidados básicos neonatales. Por lo tanto, se realizó un análisis de sensibilidad en el cual se asumió que todo el exceso de estancia corresponde a estancia en UCI neonatal y otro en el cual todo el exceso corresponde a cuidados básicos. En el caso base, se asumió que la primera semana corresponde a UCI neonatal y el tiempo restante se distribuye entre cuidados especiales y generales.

Adicionalmente, los resultados se presentan de forma separada para las dos marcas de surfactante más empleadas en Colombia: Curosurf® y Survanta®. En el caso base se emplea el costo promedio de una ampolla de surfactante (ampolla de 1,5 ml de Curosurf y ampolla de 4 ml de Survanta); en el análisis de sensibilidad se calcularon los resultados cuando es necesario emplear las ampollas de 3 ml y 8 ml respectivamente.

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, el cual permite evaluar toda la incertidumbre de manera simultánea. Para las probabilidades de transición se empleó la distribución Beta, cuyo rango es $[0, 1]$ y por lo tanto es adecuada para representar las probabilidades de transición. Para los costos de las estrategias de profilaxis y de los desenlaces se asumió una distribución triangular, la cual es una función de distribución continua que se emplea en situaciones en las cuales no se dispone de mucha información respecto a la distribución de las variables. Para especificarla es necesario definir tres valores: el mínimo esperado, la moda y el valor máximo esperado. En esta evaluación empleamos el costo del caso base como estimación de la moda, mientras para los extremos se tuvieron en cuenta los siguientes supuestos:

Valor mínimo: costos calculados con Tarifas ISS + 25%; exceso de estancia por DBP y HIV en cuidados básicos neonatales; equipo de ventilación menos costoso; solo una ampolla del surfactante más barato tanto para profilaxis como para tratamiento.

Valor máximo: costos calculados con Tarifas ISS + 48%; exceso de estancia por DBP y HIV en UCI neonatal; equipo de ventilación más costoso; dos ampollas del surfactante más costoso tanto para profilaxis como para tratamiento.

El costo en el caso base, así como el mínimo y máximo, se presentan en la Tabla 6. En el análisis probabilístico se realizaron 10.000 simulaciones y los resultados se presentaron mediante curvas de aceptabilidad.

Tabla 6. Costo de los desenlaces

Desenlace	Mínimo	Caso base	Máximo
Costo CPAP nasal, no SDR (profilaxis)	\$106.935	\$132.621	\$241.995
Costo CPAP nasal + surfactante, no SDR (profilaxis)	\$763.301	\$1.077.717	\$2.217.687
Costo CPAP nasal y SDR (profilaxis y costo de tratamiento)	\$820.755	\$1.156.095	\$2.260.918
Costo CPAP nasal + surfactante y SDR (profilaxis y costo de tratamiento)	\$1.477.121	\$2.101.191	\$4.236.610
Costo DBP	\$3.532.559	\$8.917.448	\$18.502.111
Costo HIV	\$2.605.069	\$6.853.347	\$12.210.215
Costo HIV y DBP	\$6.687.365	\$16.342.521	\$31.363.214
Costo SDR (tratamiento en ausencia de profilaxis)	\$818.144	\$1.152.532	\$2.258.953

Los cálculos en el caso base y todos los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos se realizaron en el software TreeAge Pro 2009®.

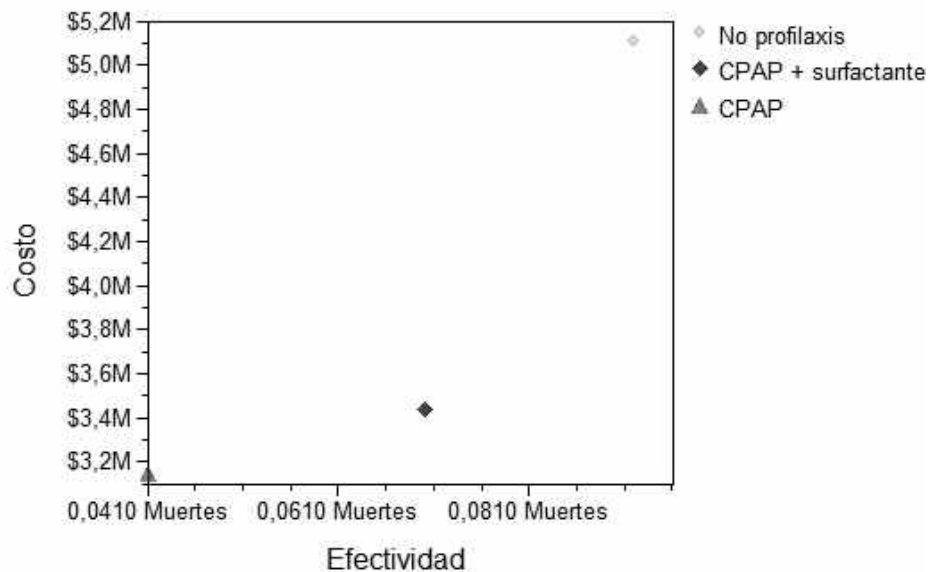
Resultados

En el caso base, la estrategia de profilaxis con CPAP nasal solo, domina a las estrategias de no Profilaxis y CPAP nasal + surfactante (tabla 7). Por cada 1.000 recién nacidos vivos, la estrategia de CPAP nasal evita 29 muertes con respecto a la estrategia de CPAP nasal + surfactante y 51 con respecto a la no profilaxis, y adicionalmente es menos costosa que las otras dos estrategias: \$ 287.988 pesos menos por paciente con relación a la estrategia de CPAP + surfactante y \$1.960.740 con respecto a la no profilaxis. En la Figura 2 se presenta el plano de costo efectividad con los resultados del caso base.

Tabla 7. Estrategias de profilaxis para SDR

Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.433.427	\$ 287.988	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.106.179	\$1.960.740	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada

Figura 2. Plano de costo-efectividad



Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía se presentan en los diagramas de tornado de las Figuras 3 y 4, en las cuales la línea punteada señala el punto en el cual la estrategia de CPAP deja de ser dominante con respecto a la estrategia de CPAP + surfactante: a la izquierda, CPAP solo es dominante, a la derecha, es más costosa y más efectiva. Se observa que los resultados son más sensibles a cambios en

el costo de tratamiento del SDR y la DBP, así como a modificaciones en las probabilidades de muerte y DBP con CPAP + surfactante y DBP con la estrategia de CPAP nasal solo. Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía para estas variables se presentan en el Apéndice 7, los cuales indican que la conclusión en el caso base no se modifica cuando cambia la probabilidad de muerte, SDR o HIV con CPAP nasal en el rango del intervalo de confianza del 95% (ver Tabla 2). Si la probabilidad de muerte con CPAP nasal + surfactante es inferior a 4,1%, manteniendo los demás valores constantes, la profilaxis con CPAP nasal deja de ser una estrategia dominante. Lo mismo si la probabilidad de DBP es superior al 29%, manteniendo los demás valores constantes, CPAP nasal no es una alternativa dominante, aunque en este caso el costo por muerte evitada es inferior al umbral de disposición a pagar que se tomó como referencia en esta evaluación.

Modificaciones en el costo de los desenlaces (Apéndice 7) tampoco modifica las conclusiones. Solo si el costo de la DBP es superior a \$16.265.737 (que ocurre cuando la mayor parte de los días de exceso de estancia asociada a DBP es en UCI neonatal), la profilaxis con CPAP nasal no es dominante, aunque el costo por muerte evitada continúa en valores bastante favorables. En general, la estrategia de no profilaxis siempre se encuentra dominada por las dos estrategia de profilaxis.

Figura 3. Diagrama de tornado (costos)

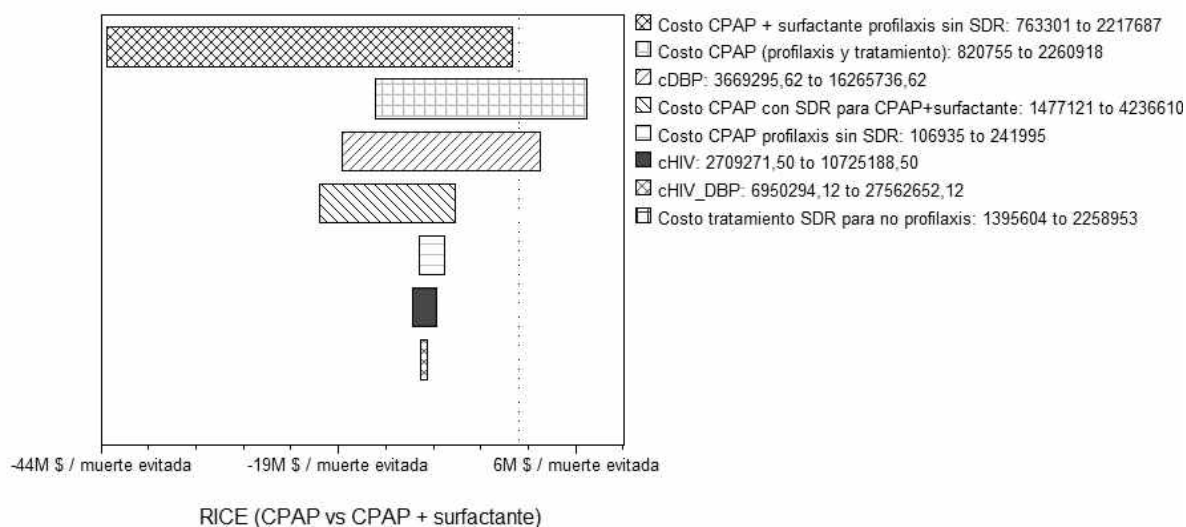
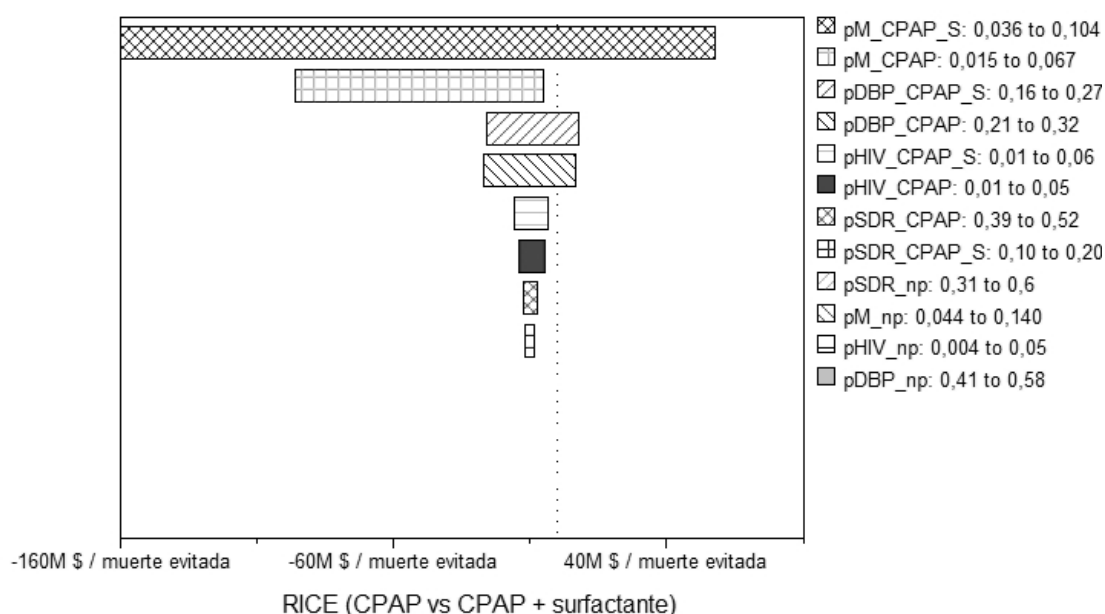


Figura 4. Diagrama de tornado (probabilidades)



En los distintos análisis de sensibilidad de dos vías se encuentran resultados consistentes (Apéndice 7). Por ejemplo, la adición de surfactante puede ser costo efectiva si la probabilidad de muerte con CPAP nasal es superior a 4,6% y la probabilidad de muerte con CPAP nasal + surfactante es inferior a 5,6% de manera simultánea, manteniendo los demás valores constantes. En otro escenario, si la probabilidad de muerte con CPAP nasal se acerca al límite superior (6,7%) y el tratamiento del SDR en la estrategia de CPAP nasal (en caso de falla de la profilaxis) se realiza con el surfactante más costoso, la profilaxis inicial con CPAP nasal y surfactante puede ser costo efectiva.

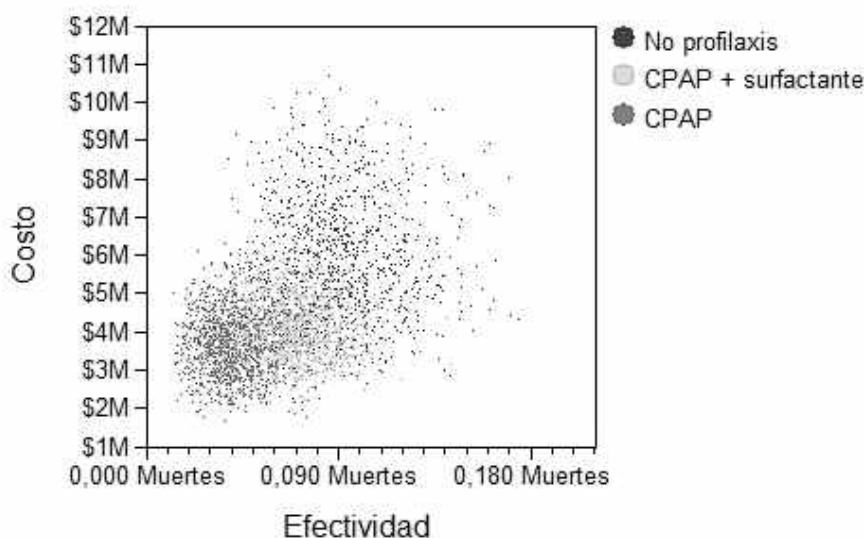
El análisis empleando las Tarifas ISS con el ajuste mínimo y máximo descrito en la metodología, conduce a la misma decisión (ver Tabla 8). En la tabla se presentan los resultados correspondientes tanto para el ajuste del 25% como del 48% discriminando por el tipo de surfactante. Se observa que en todos los casos la estrategia de CPAP nasal continua dominando a las estrategias de No profilaxis y de CPAP nasal + surfactante. La explicación radica en que las diferencias en efectividad de las estrategias juegan un papel muy importante en el análisis, al punto de que las diferencias en costos incluso en los escenarios más y menos conservadores, no logran modificar la decisión.

Tabla 8. Estrategias de profilaxis para SDR: análisis de sensibilidad para las Tarifas ISS

Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
<i>Survanta - Caso base</i>					
CPAP	\$3.015.510		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.101.388	\$ 85.878	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$4.951.131	\$1.935.620	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Survanta - Tarifas ISS + 25%</i>					
CPAP	\$2.918.510		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.017.645	\$ 99.135	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$4.780.704	\$1.862.193	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Survanta - Tarifas ISS + 48%</i>					
CPAP	\$3.364.711		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.402.861	\$ 38.150	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.564.669	\$2.199.958	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Curosurf - Caso base</i>					
CPAP	\$3.275.367		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.765.467	\$ 490.100	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.261.227	\$1.985.859	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Curosurf - Tarifas ISS + 25%</i>					
CPAP	\$3.178.367		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$3.681.724	\$ 503.357	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.090.800	\$1.912.432	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada
<i>Curosurf - Tarifas ISS + 48%</i>					
CPAP	\$3.624.568		0,0410 Muertes		
CPAP + surfactante	\$4.066.940	\$ 442.372	0,0700 Muertes	-0,0290 Muertes	Dominada
No profilaxis	\$5.874.765	\$2.250.197	0,0920 Muertes	-0,0510 Muertes	Dominada

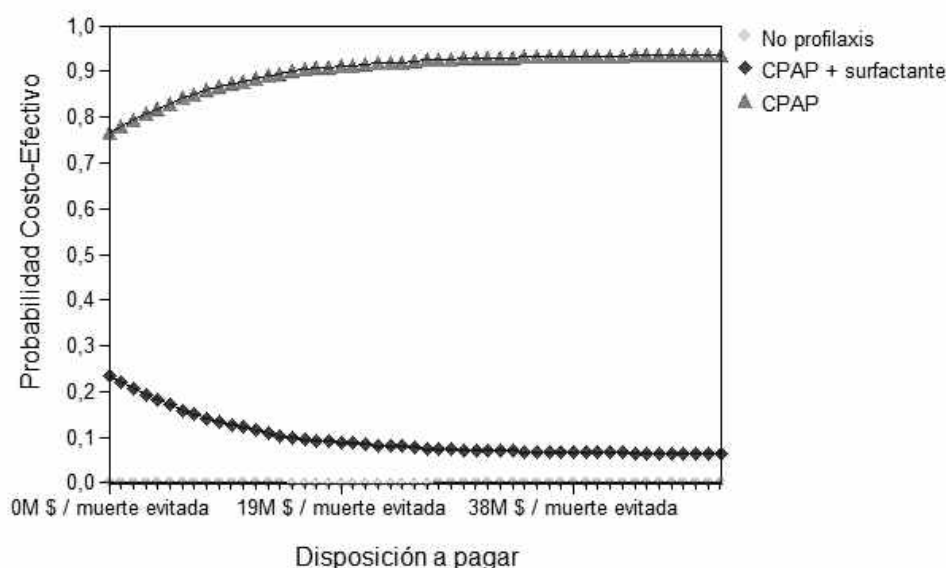
Los resultados del análisis probabilístico se presentan en la Figura 5. Se observa que por lo general la estrategia de no profilaxis tiende a estar asociada a mayores costos y menor efectividad (es decir, mayor número de muertes), mientras la estrategia de CPAP nasal solo tiende a ser menos costosa y más efectiva que las otras dos estrategias.

Figura 5. Resultados de las simulaciones del análisis probabilístico



La curva de aceptabilidad en la Figura 6 muestra la probabilidad de que cada estrategia sea costo efectiva para distintos valores de la disposición a pagar. De manera consistente con los análisis de sensibilidad determinísticos, la estrategia de no profilaxis nunca es costo efectiva. Estos resultados sugieren que la decisión óptima siempre es profilaxis con CPAP nasal, independiente de la disposición a pagar por muerte evitada: para una disposición a pagar por muerte evitada superior a 20 millones de pesos, la probabilidad de que la profilaxis con CPAP nasal sea costo efectiva es del 90%.

Figura 6. Curva de aceptabilidad



Estos resultados también sugieren que sería importante reducir la incertidumbre, pues incluso con una disposición a pagar de 50 millones o más por muerte evitada, la probabilidad de que la profilaxis con CPAP nasal sea costo efectiva no alcanza a ser igual a 1. Específicamente, si se adopta la alternativa de CPAP nasal como estrategia de profilaxis, existe una probabilidad cercana al 10% de tomar una decisión equivocada.

Discusión

Los resultados de este análisis económico sugieren que la profilaxis con CPAP nasal solo es una estrategia altamente costo efectiva en comparación con CPAP nasal + surfactante y la no profilaxis. En los diferentes análisis de sensibilidad se evidencia como la estrategia de no profilaxis siempre resulta ser una estrategia dominada y por lo tanto es más costo efectivo emplear alguna estrategia de profilaxis en esta población.

El CPAP nasal, además de tener menos costos de administración que el CPAP nasal + surfactante, también se asoció a menor frecuencia de desenlaces indeseables, como mortalidad. Una de las razones que pueden explicar este hallazgo es que en muchos casos los recién nacidos que son intubados para la administración del surfactante profiláctico y ventilados por un corto tiempo antes de ponerlos nuevamente en CPAP nasal, con frecuencia requieren re-intubación o no pueden ser extubados y terminan requiriendo ventilación mecánica. Según Guardia 2011, las tasas de mortalidad en recién nacidos que reciben surfactante y son extubados inicialmente, pero que posteriormente requieren re-intubación, son significativamente diferentes en comparación con quienes no tuvieron necesidad de ser reintubados (18% vs 0,5% respectivamente; OR = 42 IC 95% 15,1–114).

Este aumento del riesgo de mortalidad se ve entonces asociado a la estrategia de CPAP + surfactante evaluada en este análisis económico. Por otro lado, este hallazgo de mayor efectividad asociada al CPAP nasal solo, concuerda con los resultados de la más reciente actualización de la revisión sistemática de Cochrane sobre surfactante profiláctico vs selectivo (Rojas 2012), en la que se muestra que para el subgrupo de recién nacidos que reciben esteroides y son estabilizados con CPAP nasal después del nacimiento, estos pueden tener mejores resultados si son tratados con surfactante selectivo o de rescate. Un posible razón es que con el CPAP nasal se logra un mayor reclutamiento alveolar, se evita el colapso alveolar del pulmón inmaduro y falta de surfactante y se disminuye así el espacio muerto, lo que favorece el intercambio gaseoso (Ramanathan 2008), con lo cual los recién nacidos con menor deficiencia de surfactante pueden llegar a superar el periodo crítico de adaptación respiratoria tras el nacimiento, sin requerir adición de surfactante, el cual podría reservarse para los recién nacidos que realmente tiene una carencia importante de surfactante pulmonar.

Estos dos aspectos identificados en la literatura pueden tomarse como la evidencia que soporta el hallazgo de dominancia en efectividad y costos asociado a la profilaxis con CPAP solo encontrada en este estudio económico.

Cabe anotar que la evidencia del efecto de las intervenciones sobre la mortalidad es aún inconclusa y existe incertidumbre en las estimaciones. Si bien no se realizó un análisis formal del valor esperado de la información perfecta, la probabilidad de muerte es una variable clave para determinar cuál estrategia adoptar, y por lo tanto es un parámetro para el cual sería importante contar con información adicional. No obstante, los resultados del análisis económico mostraron ser robustos a los cambios de probabilidad de este desenlace, lo cual se ve reflejado en los diferentes análisis de sensibilidad, los cuales sugieren que la probabilidad que la profilaxis con CPAP nasal sea costo efectiva es del 90%, si se considera una disposición a pagar por muerte evitada mayor de 20 millones de pesos.

Las limitaciones del estudio radican principalmente en los supuestos asumidos en la modelación económica, en particular el supuesto de independencia en las probabilidades DBP, HIV y muerte. De igual forma, si bien la información de efectividad de la estrategia de no profilaxis corresponde a un estudio realizado en Colombia, la información para las estrategias profilácticas provienen de un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y Canadá, lo que podría tener una variación al extrapolar estos resultados al contexto colombiano, donde la práctica y la experticia en el manejo del recién nacido que recibe CPAP nasal puede ser diferente. Sin embargo, los análisis de sensibilidad de una vía para las probabilidades de la rama de CPAP solo y el análisis de sensibilidad probabilístico, el cual tiene en cuenta la variación conjunta en todos los parámetros del modelo, muestra que la decisión es robusta ante cambios en la efectividad de la estrategia de profilaxis con CPAP solo.

Por otra parte, en los estudios de los cuales se tomó la información no se tienen en cuenta los riesgos competitivos que se presentarían principalmente para el desenlace DBP, ya que aquellos niños que mueren antes de la semana número 36 de edad gestacional corregida, la muerte sería un evento competitivo. Si bien la mortalidad es el principal desenlace, la morbilidad a mediano y largo plazo atribuida a la DBP en los sobrevivientes tiene un impacto importante en la calidad de vida, y los costos para las familias y para el sistema de seguridad social. Estos elementos podrían ser objeto de investigaciones posteriores.

Finalmente, con respecto a los costos de implementación, es importante considerar el costo que puede llegar a implicar para una UCI neonatal tener una buena proporción de recién nacidos manejados con CPAP nasal. Con esta estrategia, el recién nacido debe estar despierto o con muy poca sedación para que pueda mantener su respiración espontánea, lo que hace que requiera un monitoreo más estrecho,

además de la constante supervisión sobre la adecuada ubicación y ajuste del CPAP nasal. Lo anterior implica un mayor tiempo de enfermería para garantizar la seguridad del paciente en CPAP nasal comparado con el que se requeriría si el paciente está sedado y ventilado con ventilación mecánica. Este costo adicional de enfermería no se ve reflejado en los costos de atención incluidos en este análisis dado que los costos de personal de atención están englobados en las tarifas de UCI neonatal o de cuidado intermedio. Si bien es un aspecto que no influye desde la perspectiva de éste análisis, sí es un aspecto importante a tener en cuenta por parte de las instituciones prestadoras de salud que adopten esta estrategia, ya que siguiendo los protocolos internacionales, probablemente sea necesario modificar la actual relación enfermera-paciente en las UCI neonatales en Colombia (promedio de 3 a 1 en 8 UCI neonatales del país según Rojas 2006), hacia una razón máxima de 2 pacientes por 1 enfermera.

Conclusiones

En recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de edad gestacional, la estrategia de CPAP nasal es una alternativa costo efectiva en comparación con la estrategia profiláctica de CPAP nasal + surfactante, y en comparación con la no profilaxis, por lo tanto se recomienda como primera opción para la profilaxis del SDR en este grupo poblacional. La estrategia de CPAP nasal + surfactante puede ser considerada cuando la estrategia de CPAP nasal esté asociada a una alta probabilidad de muerte.

Apéndices

Apéndice 1. Priorización de preguntas para evaluación económica

HERRAMIENTA 20. Matriz para el GDG: Priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas				
Preguntas de la GPC	Calificación matriz de priorización			Observaciones
	A	M	B	
¿Cuál es la sensibilidad y la especificidad de las radiografía de tórax, gases arteriales y la escala de disnea de silverman para el diagnóstico de SDR comparada con el diagnóstico clínico en recién nacidos pre término?				No aplica para evaluación económica
Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR comparado con su no uso en recién nacidos prematuro menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?	X			El surfactante es costoso y efectivo. Hay variabilidad en la práctica clínica
¿En RNPT la profilaxis con CPAP nasal + surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP nasal solo?	X			El surfactante es costoso y efectivo. Hay variabilidad en la práctica clínica. Es una estrategia dirigida a todos los RNPT de muy bajo peso con alto riesgo de SDR que puede implicar altos costos para el SGSSS
¿En RNPT con SDR, el uso de surfactante pulmonar disminuye la severidad del SDR comparado con el uso de CPAP nasal?		X		Hay relativo consenso sobre la utilidad del surfactante en este caso
¿En RNPT con SDR, la aplicación de surfactante de rescate temprano disminuye la severidad del SDR comparado con la aplicación del surfactante de rescate tardío?			X	La diferencia en costos está asociada en mayor medida al uso, no tanto al momento de aplicación del surfactante
En los RNPT con SDR, cuales son las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante?				No aplica para evaluación económica

Cuál es la efectividad de la aplicación de surfactante a dosis de 100 mg/kg comparado con una dosis de 200 mg/kg en recién nacidos prematuro con SDR con indicación de uso de surfactante?	X			Tiene implicaciones sobre los costos
En el RNPT con SDR que requiere segunda dosis de surfactante, es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?		X		La diferencia en costos está asociada en mayor medida al uso, no tanto al momento de aplicación del surfactante
Cuál es la efectividad y seguridad del uso de surfactante natural comparado con la efectividad y seguridad del uso de surfactante sintético en el SDR del recién nacido prematuro?		X		No es muy clara la evidencia en efectividad
Cuál es la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Poractan comparado con la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Beractan en el SDR del recién nacido prematuro?	X			Hay diferencias esperadas en los costos y la efectividad
Cuál es el efecto de la estrategia INSURE (extubación precoz a CPAP nasal) comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos prematuro con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?		X		No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos prematuro con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?	X			Hay diferencias esperadas en los costos y la efectividad
En RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional cuales con la indicaciones de extubación?				No aplica para evaluación económica
¿En RNPT menores de 1000 gr y/o 28 semanas de edad gestacional o el mayor de 28 semanas y más de 1000 gr pero más de 7 días de ventilación, que requirió ventilación mecánica, es más efectiva la extubación a CPAP nasal comparado con extubación a VMNI o cánula nasal?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En RN pretérmino mayor de 1000 gr y/o 28 semanas de edad gestacional con SDR que requirió ventilación convencional ¿es más efectiva la extubación a CPAP nasal, comparado con cánula nasal o cámara cefálica? En cuales recién nacidos prematuros que requirieron ventilación están indicados los esteroides?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En RN pretérmino con SDR que requirió soporte ventilatorio invasivo, ¿es seguro y más eficaz la utilización de corticoides posnatales, comparado con su no uso, en la disminución de la mortalidad, incidencia de DBP y duración de la ventilación mecánica?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
¿Cuál es el efecto en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, la incidencia de fugas, la incidencia de DBP y en la duración de la hospitalización de la ventilación sincronizada comparada con la ventilación convencional no sincronizada en recién nacidos prematuro con SDR que requirieron soporte respiratorio mecánico posnatales para facilitar la extubación?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos

En los RNPT, ¿cuáles son los objetivos gasométricos durante la ventilación mecánica?				No aplica para evaluación económica
En los recién nacidos prematuro con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeina-Aminofilina) como tratamiento coadyudante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?	X			Hay diferencias esperadas en los costos y la efectividad
En presencia de líquido teñido de meconio, ¿la aspiración rutinaria de la cavidad oral antes de la salida de los hombros disminuye la incidencia de síndrome de aspiración de líquido meconiado comparado con la no aspiración?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En los recién nacidos con líquido amniótico meconiado y no vigorosos, la intubación endotraqueal y aspiración de meconio, disminuye la incidencia de SALAM, comparado solo con aspiración de la cavidad oral?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En el RN con SALAM, ¿cuáles son las indicaciones para iniciar un soporte ventilatorio?				No aplica para evaluación económica
Cuál es la efectividad y seguridad del CPAP nasal comparado con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SALAM que requieren soporte ventilatorio?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuál es la efectividad y seguridad de la ventilación de alta frecuencia comparada con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SDR por SALAM que requieren soporte ventilatorio?		X		No se esperan grandes diferencias en los costos
¿Cuáles son las indicaciones de aplicación de surfactante en SALAM?				No aplica para evaluación económica
Cuál es el efecto de la aplicación de una sola dosis de surfactante comparado con la administración de una segunda dosis de este, en el recién nacido con SDR por SALAM?		X		Hay diferencias esperadas en los costos
En el RNPT con SALAM que requiere segunda dosis de surfactante, es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?			X	La diferencia en costos está asociada en mayor medida al uso, no tanto al momento de aplicación del surfactante
Cuál es la efectividad y seguridad de la aplicación de surfactante en bolo comparadas con el lavado en los recién nacidos con SALAM?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuáles son las indicaciones de uso de antibióticos en recién nacidos con SDR por SALAM?				No aplica para evaluación económica
En un RN con neumonía neonatal que presenta falla respiratoria, ¿aplicar surfactante comparado con su no aplicación disminuye la gravedad de su enfermedad y sus complicaciones?	X			Hay diferencias esperadas en los costos
Cuáles son las indicaciones de soporte ventilatorio en recién nacidos con SDR por neumonía neonatal?				No aplica para evaluación económica
Cuál es el efecto de la práctica de cesárea electiva antes de la semana 38 de gestación comparado con la cesárea electiva después de la semana 38 de edad gestacional en la incidencia de TTRN en recién nacidos con SDR?		x		Hay diferencias esperadas en los costos

Cuál es el efecto en la incidencia de TTRN de la aplicación de corticoides (betametasona, dexametasona, hidrocortisona) comparado con su no aplicación previo a cesárea electiva en mujeres con < de 38 semanas de gestación?			x	No se esperan grandes diferencias en los costos
En el paciente a término o cercano al término con TTRN, ¿en qué situaciones se debe considerar la ventilación mecánica?				No aplica para evaluación económica
¿Cuál es la sensibilidad, la especificidad y el LR del de los criterios clínicos para diagnóstico de la falla respiratoria hipoxémica en recién nacidos con HPPRN?				No aplica para evaluación económica
Cuáles son las indicaciones del uso de Oni inhalado en el recién nacido con HPPRN?				No aplica para evaluación económica
Cuál es la dosis efectiva y segura del ONi inhalado en el recién nacido con HPPRN?		X		Aunque es un medicamento No POS, la diferencia en costos está en usar vs. no usar, no tanto en la dosis
En los RN con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado es más efectivo el uso de ventilación de alta frecuencia comparado con la ventilación convencional?	X			Los equipos de alta frecuencia no están disponibles en todas las unidades
En los recién nacidos con HTPPN es más efectivo la aplicación de relajantes musculares comparado con su no aplicación?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En los recién nacidos con HTPPN es más efectivo la estrategia de ventilación agresiva con hiperventilación comparado con su no uso?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuáles son las indicaciones de sildenafil en el recién nacido con HPPRN?				No aplica para evaluación económica
¿Cuál es la dosis efectiva y segura del sildenafil en el recién nacido con HPPRN?			X	La diferencia en costos está en usar vs. no usar, no tanto en la dosis
¿Cuáles son las indicaciones de ECMO en el recién nacido con SALAM?				No aplica para evaluación económica

A: Alta prioridad: Efectividad y eficacia con significancia clínica y alta calidad de evidencia.

M: Moderada prioridad: Evidencia y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia alta o moderada.

B: Baja prioridad: Ausencia de efectividad y eficacia con alta calidad de evidencia.

HERRAMIENTA 23. Matriz de decisión de realización de evaluación económica		
Recomendación	¿Requiere EE?	Comentarios y explicación
¿En RNPT la profilaxis con CPAP nasal + surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP nasal solo?	3	Hay información disponible, no se han realizado estudios en Colombia, se espera un impacto importante sobre los costos y el estado de salud. No era posible responder todas las preguntas calificadas con prioridad alta. El GDG decidió evaluar las preguntas de profilaxis, pues estas implican tecnologías de alto costo, que están dirigidas a una gran población, y con importantes implicaciones sobre el estado de salud de los RNPT y los costos del SGSSS. El GDG considera importante realizar estudios económicos posteriores para estas preguntas.
¿Cuál es el efecto del uso de surfactante pulmonar profiláctico en la incidencia de SDR comparado con su no uso en recién nacidos prematuro menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales?	2	
¿Cuál es la efectividad de la aplicación de surfactante a dosis de 100 mg/kg comparado con una dosis de 200 mg/kg en recién nacidos prematuro con SDR con indicación de uso de surfactante?	2	
¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Poractan comparado con la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Beractan en el SDR del recién nacido prematuro?	2	
¿Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBPen recién nacidos prematuro con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?	2	
En los recién nacidos prematuro con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeína-Aminofilina) como tratamiento coadyudante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?	2	
En un RN con neumonía neonatal que presenta falla respiratoria, ¿aplicar surfactante comparado con su no aplicación disminuye la gravedad de su enfermedad y sus complicaciones?	2	
En los RN con HTPPN a quienes se les suministra ON inhalado, ¿es más efectivo el uso de ventilación de alta frecuencia comparado con la ventilación convencional?	2	

1. No: Ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa

2. No es posible: No hay información o esta es de baja calidad

3. Sí es posible

Apéndice 2. Protocolos de búsqueda

The Centre for Reviews and Dissemination – University of York (13/09/2011)

- #1 MeSH DESCRIPTOR Infant, Very Low Birth Weight EXPLODE ALL TREES
- #2 MeSH DESCRIPTOR Infant, Premature EXPLODE ALL TREES
- #3 MeSH DESCRIPTOR Infant, Newborn EXPLODE ALL TREES
- #4 neonatal
- #5 newborn*
- #6 preterm
- #7 premature
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 MeSH DESCRIPTOR Positive-Pressure Respiration EXPLODE ALL TREES
- #10 MeSH DESCRIPTOR Continuous Positive Airway Pressure EXPLODE ALL TREES
- #11 MeSH DESCRIPTOR Respiration, Artificial EXPLODE ALL TREES
- #12 ventilation
- #13 CPAP nasal
- #14 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15 #8 AND #14 IN NHSEED, HTA

MEDLINE (via Ovid 13/09/2011)

1. economics/
2. exp "costs and cost analysis"/
3. economics, dental/
4. exp "economics, hospital"/
5. economics, medical/
6. economics, nursing/
7. economics, pharmaceutical/
8. (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.
9. (expenditure\$ not energy).ti,ab.
10. (valueadj1 money).ti,ab.
11. budget\$.ti,ab.
12. or/1-11
13. ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.

14. (metabolicadj cost).ti,ab.
15. ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.
16. or/13-15
17. 12 not 16
18. letter.pt.
19. editorial.pt.
20. historical article.pt.
21. or/18-20
22. 17 not 21
23. Animals/
24. Humans/
25. 23 not (23 and 24)
26. 22 not 25
27. exp "Infant, Very Low Birth Weight"/
28. exp "Infant, Premature"/
29. exp "Infant, Newborn"/
30. neonatal\$.ti,ab.
31. newborn\$.ti,ab.
32. preterm\$.ti,ab.
33. premature\$.ti,ab.
34. or/27-33
35. exp "Positive-Pressure Respiration"/
36. exp "Respiration, Artificial"/
37. ventilation\$.ti,ab.
38. CPAP.ti,ab.
39. or/35-38
40. 26 and 34 and 39
41. limit 40 to yr="2010 -Current"

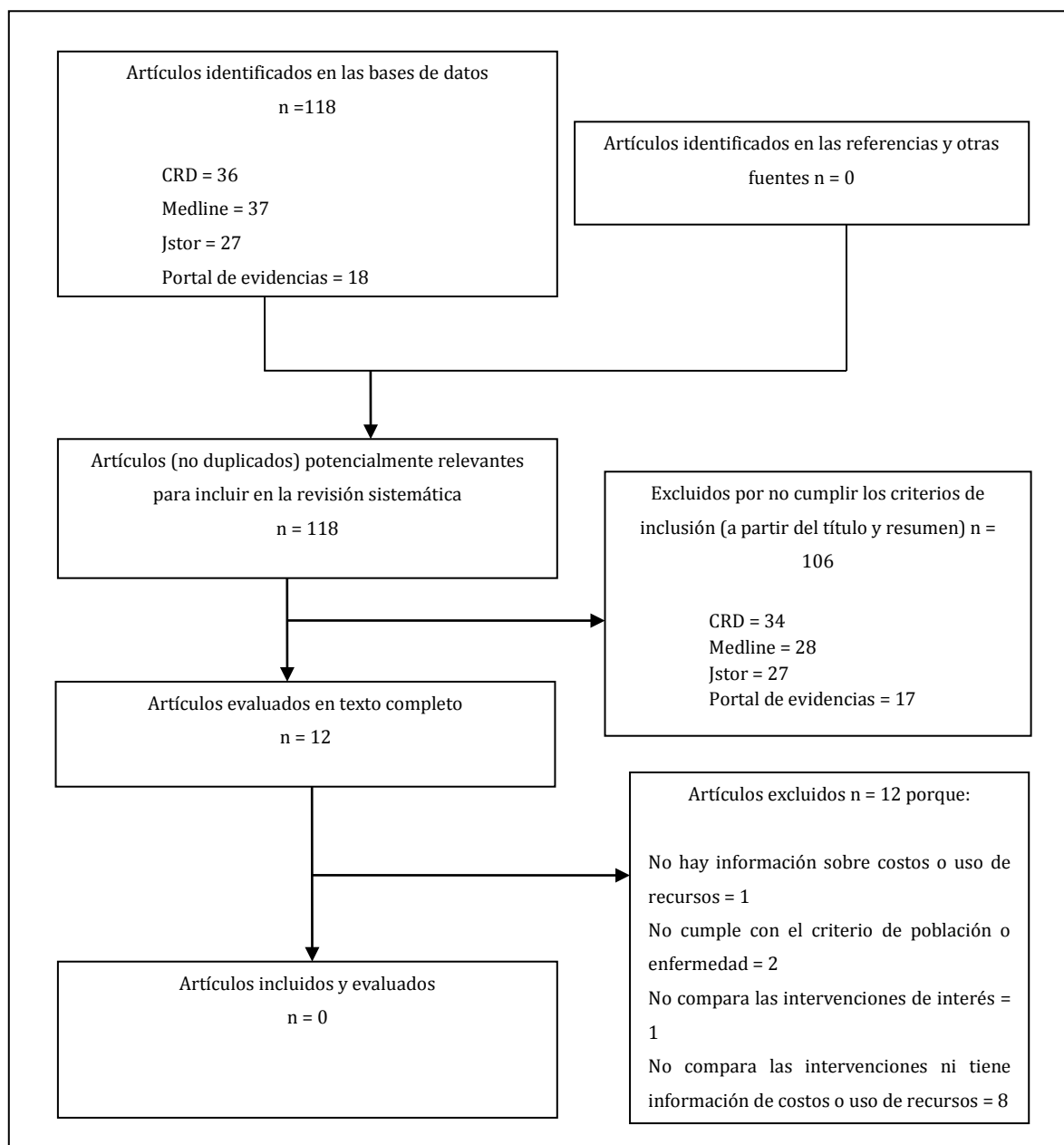
Istor (13/09/2011)

(infant OR neonatal OR newborn* OR preterm OR premature) AND ("Positive-Pressure Respiration" OR "Continuous Positive Airway Pressure" OR respiration OR ventilation OR CPAP) AND (respiratory OR meconium OR "transient tachypnea" OR "pulmonary hypertension" OR "neonatal pneumonia")

(infant* OR neonatal* OR newborn* OR preterm* OR prematur*) AND ("Positive-Pressure Respiration" OR "Continuous Positive Airway Pressure" OR respira* OR ventila* OR CPAP)

Apéndice 3. Artículos identificados en la búsqueda y razones de exclusión

A. Flujograma del proceso de selección de estudios económicos para estrategias de profilaxis para SDR en el recién nacido prematuro



B. Resultados de la búsqueda

Incluidas		Excluidas
CRD	Cost-effectiveness of exogenous surfactant therapy in pediatric patients with acute hypoxemic respiratory failure	Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU [Preview]
	United Kingdom Oscillation Study: Long-term outcomes at follow up of two modes of neonatal ventilation	Clinical and economic effects of iNO in premature newborns with respiratory failure at 1 year [Preview]
n = 36		Cost-effectiveness of a 3-dose pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada [Preview] Economic evaluation of inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation [Preview] [The scientific knowledge base for treatment of patients with cleft lip, alveolus and palate] [Preview] Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide vs ventilatory support without inhaled nitric oxide for infants with severe respiratory failure born at or near term: the INNOVO multicentre randomised controlled trial [Preview] Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial[Preview] Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children [Preview] Neonatal ventilation with inhaled nitric oxide versus ventilatory support without inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure: the INNOVO Multicentre Randomised Controlled Trial (ISRCTN 17821339)[Preview] The cost effectiveness of occupational health interventions: prevention of silicosis [Preview] Cost effectiveness analysis of neonatal extracorporeal membrane oxygenation based on four year results from the UK Collaborative ECMO Trial [Preview] Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn [Preview] Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: II. Efficiency [Preview] A pharmacoeconomic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada [Preview] Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada [Preview] Consequences of nonindicated preterm delivery in singleton gestations[Preview] Cost-effectiveness analysis of predischarge monitoring for apnea of prematurity [Preview] Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States [Preview] A prospective controlled trial of albuterol aerosol delivered via metered dose inhaler-spacer device (MDI) versus jet

nebulizer in ventilated preterm neonates[Preview]
 Effect of reusing suction catheters on the occurrence of pneumonia in children[Preview]
 In-home nursing care for women with high-risk pregnancies: outcomes and cost [Preview]
 A cost-effectiveness analysis of the application of nitric oxide versus oxygen gas for near-term newborns with respiratory failure: results from a Canadian randomized clinical trial [Preview]
 Comprehensive follow-up care and life-threatening illnesses among high-risk infants: a randomized controlled trial [Preview]
 Cost-effectiveness of midwifery services vs. medical services in Quebec[Preview]
 Criteria for weaning from mechanical ventilation [Preview]
 Economic evaluation and randomised controlled trial of extracorporeal membrane oxygenation: UK collaborative trial [Preview]
 A cost-effectiveness analysis of neonatal nurse practitioners [Preview]
 Impact of new treatments for neonatal pulmonary hypertension on extracorporeal membrane oxygenation use and outcome [Preview]
 Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn [Preview]
 Inhaled nitric oxide therapy [Preview]
 A cost-effectiveness analysis of neonatal ECMO using existing evidence[Preview]
 Invasive monitoring in infants with respiratory syncytial virus infection [Preview]
 Cost-effectiveness of induction of labour versus serial antenatal monitoring in the Canadian Multicentre Postterm Pregnancy Trial [Preview]
 Costs and benefits of neonatal intensive care [Preview]
 Invasive monitoring in infants with respiratory syncytial virus infection

Jstor

n = 27

The Declining Contribution of Socioeconomic Disparities to the Racial Gap in Infant Mortality Rates, 1920-1970
 Managed Care, Technology Adoption, and Health Care: The Adoption of Neonatal Intensive Care
 The Impact of Air Pollution on Infant Mortality: Evidence from Geographic Variation in Pollution Shocks Induced by a Recession
 The Costs of Low Birth Weight
 Concepts of Childhood and Attitudes towards Children in Medieval Islam: A Preliminary Study with Special Reference to Reaction to Infant and Child Mortality
 Smokers' Burden on Society: Myth and Reality in Canada

		A Comparison of the EuroQol and the Health Utilities Index in Patients Treated for Congenital Anomalies Health Services for Preschool Children The Race Traits and Tendencies of the American Negro Geography, Demography, and Economic Growth in Africa The Legal and Insurance Dynamics of Mass Tort Litigation Aerosol and Roadside Lead as Environmental Hazard The Florida Tropics Valuing Reduced Morbidity: A Household Production Approach On Choice in Labor Markets Why "More Work for Mother?" Knowledge and Household Behavior, 1870-1945 'The Seat of Death and Terror': Urbanization, Stunting, and Smallpox The Costs of Bad Housing Physical and Medical Aspects of Labor and Industry The Effects of Insecurity on Family Life The Links between Poverty and the Environment in Urban Areas of Africa, Asia, and Latin America Sanitation in Rural Communities Patterns of Health and Disease among the Navahos The Geography of the Air Medical Ethics and the Law Recent Publications Front Matter
	0	27
Portal de Evidencias	Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños n = 18	Costo efectividad de la vacunación contra influenza en menores de 2 años y mayores de 65 años en Colombia Impacto de un botadero a cielo abierto en el desarrollo de síntomas respiratorios y en costos familiares de atención en salud de niños entre 1 y 5 años en Cali, Colombia Costo efectividad del gas natural domiciliario como tecnología sanitaria en localidades rurales del Caribe Colombiano El ingreso en el hogar y su costo directo en Cuba Características y costos directos de infecciones respiratorias agudas en niños de guarderías infantiles Evaluación del impacto socioeconómico de las internaciones por infección respiratoria en un hospital público terciario Cambio en la modalidad de cuidados, en pacientes con cateterismo intervencionista Inalador dosimetrado com espaçador artesanal versus nebulizador no tratamento da crise de sibilância na criança

		Evaluación de la participación materna en el cuidado de lactantes hospitalizados Paquete básico de prestaciones basados en evidencia para el nivel primario de atención: una propuesta Resultados alejados de la atención hospitalaria infantil Características de la atención brindada en un establecimiento de atención primaria Costos del tratamiento por enfermedades en niños privados de la lactancia materna exclusiva Enfermedades respiratorias crónicas y recurrentes de la infancia y la niñez en un hospital general Oxigenoterapia domiciliaria Iatrogenia, deontología y bioética en perinatología (editorial) Coste-efectividad de palivizumab en la prevención de la hospitalización por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación
	1	17
Medline	Surfactant replacement therapy in developing countries. Invasive ventilation modes in children: a systematic review and meta-analysis. Impact of implementing 5 potentially better respiratory practices on neonatal outcomes and costs. Inpatient health care utilization for children dependent on long-term mechanical ventilation. Outcomes of 28+1 to 32+0 weeks gestation babies in the state of Qatar: finding facility-based cost effective options for improving the survival of preterm neonates in low income countries. Current status of neonatal acute respiratory disorders: a one-year prospective survey from a Chinese neonatal network. Old and new uses of surfactant. [Review] A pilot study of comparison of BCPAP vs. VCPAP in preterm infants with early onset respiratory distress. Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year.	Maintaining optimal oxygen saturation in premature infants. The epidemic of multiple gestations and neonatal intensive care unit use: the cost of irresponsibility. Mortality of neonatal respiratory failure related to socioeconomic factors in Hebei province of China. Effects of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure from a multicenter controlled trial. Changes in the incidence of candidaemia during 2000-2008 in a tertiary medical centre in northern Taiwan. Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. [Cerebral palsy and perinatal asphyxia (II--Medicolegal implications and prevention)]. [French] Anatomy-driven design of a prototype video laryngoscope for extremely low birth weight infants. Cost-effectiveness of early compared to late inhaled nitric oxide therapy in near-term infants. Caffeine impact on neonatal morbidities. [Review]

		Laryngeal Mask Airway for neonatal resuscitation in a developing country: evaluation of an educational intervention.
		Neonatal LMA: an educational intervention in DRC.
		Congenital heart surgery: applicability of hospital reimbursement according to German diagnosis-related groups system in conformity with the Aristotle complexity score.
		Surgical management of congenital heart disease: correlation between hospital costs and the Aristotle complexity score.
		Baby EAR circuit: a clinical determination of optimal fresh gas flow in spontaneous breathing anesthesia.
		Antenatal consent in the SUPPORT trial: challenges, costs, and representative enrollment.
		Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. [Review]
		No free ride? The hidden costs of delayed operative management using a spring-loaded silo for gastroschisis.
		Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg.
		WITHDRAWN: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. [Review] [34 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD000181; PMID: 17253446]
		[Consensus conference on acute bronchiolitis (v): prevention of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence].
		[Review] [94 refs] [Spanish]
		Fast-tracking in pediatric cardiac surgery--the current standing. [Review] [78 refs]
		Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. [Review] [102 refs]
		Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: a comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods.
		Control of hyperglycaemia in paediatric intensive care (CHiP): study protocol.
		Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU.
		Pediatric tracheostomy: complications and role of home care in a developing country.
		Antenatal consent in the SUPPORT trial: challenges, costs, and representative enrollment.
	9	28
Total	12	106

C. Razones de exclusión artículos evaluados en texto completo

Revisados en texto completo	Motivo
Cost-effectiveness of exogenous surfactant therapy in pediatric patients with acute hypoxemic respiratory failure	No cumple con el criterio de enfermedad
United Kingdom Oscillation Study: Long-term outcomes at follow up of two modes of neonatal ventilation	No compara las intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños	No cumple con el criterio de enfermedad
Surfactant replacement therapy in developing countries.	No hay información sobre costos o uso de recursos, es una revisión de la literatura acerca de las barreras del uso de la terapia de reemplazo de surfactante en países en desarrollo
Invasive ventilation modes in children: a systematic review and meta-analysis.	No compara las intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Impact of implementing 5 potentially better respiratory practices on neonatal outcomes and costs.	No compara las intervenciones de interés
Inpatient health care utilization for children dependent on long-term mechanical ventilation.	No compara las intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Outcomes of 28+1 to 32+0 weeks gestation babies in the state of Qatar: finding facility-based cost effective options for improving the survival of preterm neonates in low income countries.	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Current status of neonatal acute respiratory disorders: a one-year prospective survey from a Chinese neonatal network.	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Old and new uses of surfactant. [Review]	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
A pilot study of comparison of BCPAP vs. VCPAP in preterm infants with early onset respiratory distress.	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos
Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year.	No compara intervenciones de interés y no hay información sobre costos o uso de recursos

Apéndice 4. Características de estudios incluidos para información sobre probabilidades de transición

Autor	Tipo de estudio	Comentario
Rojas 2012	Revisión sistemática de la literatura	Compara el efecto del surfactante profiláctico vs la administración de surfactante cuando los niños presentan signos y síntomas de SDR. Incluye un análisis de subgrupos para recién nacidos que reciben CPAP de manera rutinaria. No se tomaron los datos del metanálisis reportado por esta revisión para el grupo de CPAP nasal + surfactante profiláctico pues este incluyó, además del ensayo clínico de Dunn 2011, un estudio en recién nacidos de 24 a 27 semanas de gestación, y por lo tanto el GDG no lo consideró adecuado para efectos del modelo.
Subramaniam 2005	Revisión sistemática de la literatura	Compara el efecto del CPAP profiláctico vs el tratamiento usual cuando los niños presentan signos y síntomas de SDR.
Dunn 2011	Ensayo clínico controlado multi-céntrico. Realizado en las unidades de la red de investigación neonatal Vermont Oxford Network en EEUU y Canadá	Compara 3 alternativas de manejo del recién nacido prematuro en riesgo de presentar SDR: a) surfactante profiláctico seguido de un corto periodo de ventilación mecánica; b) surfactante profiláctico seguido de una rápida extubación a CPAP nasal nasal; c) o manejo inicial con CPAP nasal nasal solo dejando la aplicación de surfactante en forma selectiva para aquellos niños que presentaran más adelante signos de SDR.
Rojas 2009	Ensayo clínico controlado multi-céntrico Realizado en 8 unidades neonatales de Colombia	El grupo experimental fue asignado a recibir CPAP nasal + Surfactante y el grupo control recibió CPAP nasal nasal ante la presencia de signos de dificultad respiratoria. Todos los recién nacidos de este estudio fueron reanimados en sala de partos siguiendo los parámetros de reanimación neonatal dados por American Academy of Pediatrics and American Heart Association.

Apéndice 5. Herramienta 26: frecuencia de uso de servicios por opción de manejo clínico

1. Displasia moderada o severa			
Servicios	Explicación	Unidades	Tasa de utilización
Oxígeno	2lts=0,002m3/minuto (máximo)	m3	63,36
Rayos X	2 exámenes semanales después de que es displásico	Número	6
Gases arteriales	1 examen semanal después de que es displásico	Número	3
Ionograma	1 examen semanal después de que es displásico	Número	3
Terapia respiratoria	1 a 3 terapias diarias después de que es displásico	Número	22
Estancia UCI neonatal	Días de estancia	Días	7
Estancia cuidados especiales neonatales	Días de estancia	Días	7
Estancia cuidados básicos neonatales	Días de estancia	Días	8

2. HIV III-IV			
Servicios	Explicación	Unidades	Tasa de utilización
Ecografía cerebral	Usualmente se realizan 3	Número	3
TAC	Usualmente se realiza 1	Número	1
Transfusión glóbulos rojos (glóbulos rojos)	Usualmente se debe hacer 1 por tener la HIV	Procedimientos	1
Interconsulta neurólogo	Usualmente se realiza 1	Número	1
Estancia UCI neonatal	Días de estancia	Días	6
Estancia cuidados especiales neonatales	Días de estancia	Días	4
Estancia cuidados básicos neonatales	Días de estancia	Días	4

Apéndice 6. Costo de ventiladores neonatales e insumos

Equipo de ventilación	Precio unitario
Humidificador	5.000.000
Mezclador Blender	3.800.000
CPAP flujo variable SLE1000	19.000.000
Ventilador convencional SLE4000	45.000.000
Ventilador alta frecuencia SLE5000	70.000.000
Ventilador neonatal VN500	110.000.000
Ventilador neonatal Babylog 8000 Plus	73.000.000
Insumos	Precio unitario
Sistema de suministro BC161-10	137.000
Prong nasal	18.700
Gorro	50.000
Tubo nasal	30.400

Apéndice 7. Resultados de los análisis de sensibilidad

A. Análisis de sensibilidad de una vía

Variable: probabilidad muerte CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
0,015	CPAP	\$3.145.439	0,0150 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0254	CPAP	\$3.145.439	0,0254 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0358	CPAP	\$3.145.439	0,0358 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0462	CPAP	\$3.145.439	0,0462 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,0566	CPAP	\$3.145.439	0,0566 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,067	CPAP	\$3.145.439	0,0670 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad muerte CPAP + surfactante	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
0,036	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	\$ 287.990	0,0360 Muertes	0,0050 Muertes	\$57.598.000
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0496	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0496 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0632	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0632 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0768	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		

0,0904	CPAP surfactante	+	\$3.433.427	0,0768 Muertes	Dominada
	No profilaxis		\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,104	CPAP		\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP surfactante	+	\$3.433.427	0,0904 Muertes	Dominada
0,104	No profilaxis		\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP		\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP surfactante	+	\$3.433.427	0,1040 Muertes	Dominada
	No profilaxis		\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad SDR CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
0,39	CPAP	\$3.084.031	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,416	CPAP	\$3.110.641	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,442	CPAP	\$3.137.251	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,468	CPAP	\$3.163.862	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,494	CPAP	\$3.190.472	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,52	CPAP	\$3.217.082	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad HIV CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
0,01	CPAP	\$3.026.356	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,018	CPAP	\$3.082.395	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada

0,026	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP	\$3.138.434	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
0,034	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP	\$3.194.473	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
0,042	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP	\$3.250.512	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
0,05	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
	CPAP	\$3.306.551	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad DBP CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
0,21	CPAP	\$2.654.130		0,0410 Muertes		
	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,232	CPAP	\$2.850.654		0,0410 Muertes		
	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,254	CPAP	\$3.047.177		0,0410 Muertes		
	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,276	CPAP	\$3.243.701		0,0410 Muertes		
	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,298	CPAP surfactante	+ \$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.440.224	\$67.970	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$2.343.793
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada

0,32	CPAP surfactante	+	\$3.433.427	0,0700 Muertes		
	CPAP		\$3.636.748	\$203.321	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes
	No profilaxis		\$5.106.179		0,0920 Muertes	\$7.011.069
						Dominada

Variable: Costo CPAP sin SRD	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
106.935	CPAP	\$3.131.312	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
133.947	CPAP	\$3.146.168	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
160.959	CPAP	\$3.161.025	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
187.971	CPAP	\$3.175.881	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
214.983	CPAP	\$3.190.738	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
241.995	CPAP	\$3.205.595	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: Costo CPAP + surfactante con SRD	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
1.477.121	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.339.817	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
2.029.019	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.422.601	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
2.580.917	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.505.386	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
3.132.814	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.588.171	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
3.684.712	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.670.955	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
4.236.610	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.753.740	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: Costo CPAP + surfactante sin SRD	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
763.301	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.166.173	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
1.054.178	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.413.419	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
1.345.055	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.660.665	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
1.635.933	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.907.910	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
1.926.810	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$4.155.156	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
2.217.687	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$4.402.402	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: Costo CPAP con SRD	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
820.755	CPAP	\$2.994.536		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
1.108.788	CPAP	\$3.124.151		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
1.396.820	CPAP	\$3.253.765		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
1.684.853	CPAP	\$3.383.380		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
1.972.885	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.512.995	\$ 79.568	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$2.743.724
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
2.260.918	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.642.609	\$ 209.182	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$7.213.172
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada

Variable: Costo DBP	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
3.669.296	CPAP	\$1.792.229		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$2.331.662		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$2.560.237		0,0920 Muertes		Dominada
6.188.584	CPAP	\$2.441.815		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$2.860.546		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$3.782.374		0,0920 Muertes		Dominada
8.707.872	CPAP	\$3.091.401		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.389.430		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.004.511		0,0920 Muertes		Dominada
11.227.160	CPAP	\$3.740.987		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.918.314		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$6.226.648		0,0920 Muertes		Dominada
13.746.448	CPAP	\$4.390.573		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$4.447.199		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$7.448.785		0,0920 Muertes		Dominada
16.265.736	CPAP + surfactante	\$4.976.083		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$5.040.159	\$ 64.076	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$2.209.517
	No profilaxis	\$8.670.922		0,0920 Muertes		Dominada

Variable: Costo HIV	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
2.709.272	CPAP	\$3.063.200	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.313.522	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.076.706	0,0920 Muertes	Dominada
4.312.455	CPAP	\$3.095.015	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.359.909	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.088.108	0,0920 Muertes	Dominada

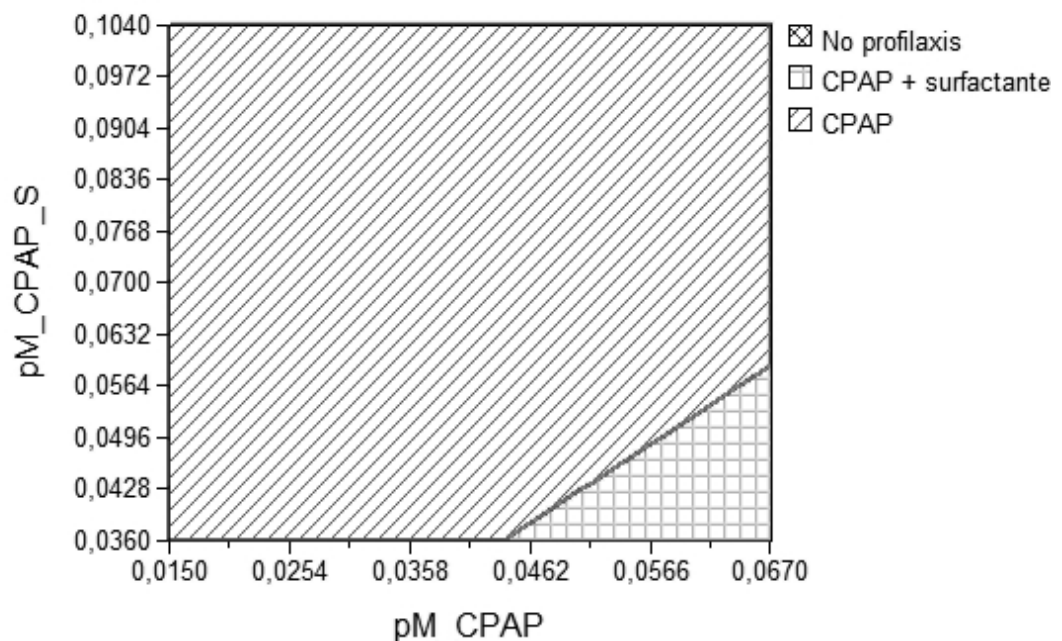
5.915.638	CPAP	\$3.126.830	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.406.295	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.099.510	0,0920 Muertes	Dominada
7.518.821	CPAP	\$3.158.645	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.452.682	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.110.912	0,0920 Muertes	Dominada
9.122.005	CPAP	\$3.190.461	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.499.068	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.122.314	0,0920 Muertes	Dominada
10.725.188	CPAP	\$3.222.276	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.545.455	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.133.715	0,0920 Muertes	Dominada

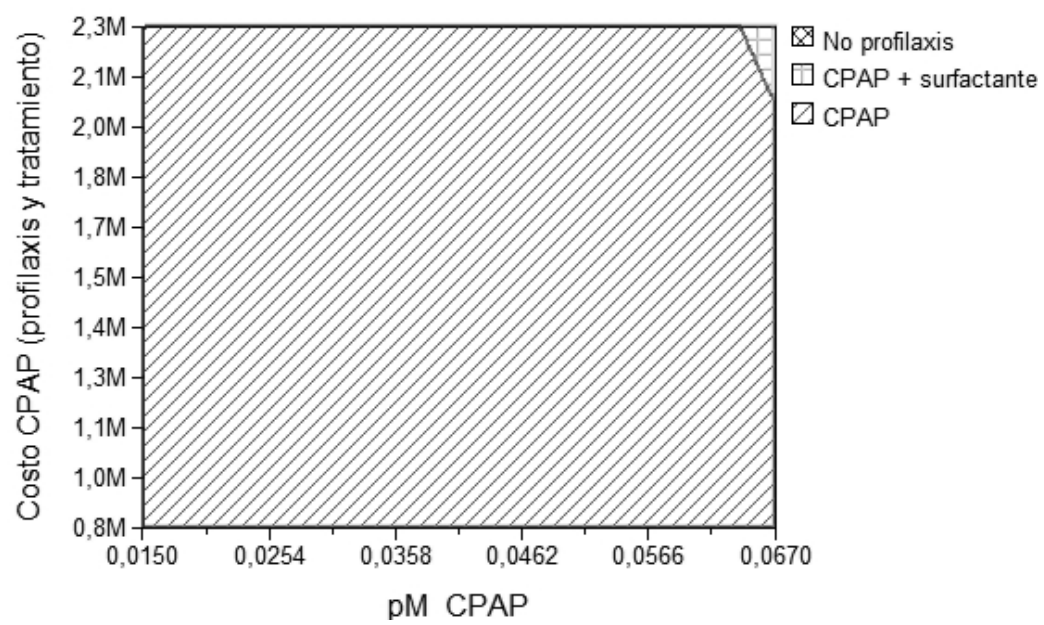
Variable: Costo HIV_BPB	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
6.950.294	CPAP	\$3.078.238	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.357.669	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.041.485	0,0920 Muertes	Dominada
11.072.765	CPAP	\$3.107.734	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.390.921	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.069.881	0,0920 Muertes	Dominada
15.195.237	CPAP	\$3.137.230	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.424.173	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.098.276	0,0920 Muertes	Dominada
19.317.708	CPAP	\$3.166.726	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.457.425	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.126.672	0,0920 Muertes	Dominada
23.440.180	CPAP	\$3.196.223	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.490.677	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.155.067	0,0920 Muertes	Dominada
27.562.652	CPAP	\$3.225.719	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.523.929	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.183.463	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: Costo SRD no profilaxis	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
1.395.604	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.236.708	0,0920 Muertes	Dominada
1.568.273,8	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.329.432	0,0920 Muertes	Dominada

1.740.943,6	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.422.156	0,0920 Muertes	Dominada
1.913.613,4	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.514.880	0,0920 Muertes	Dominada
2.086.283,2	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.607.603	0,0920 Muertes	Dominada
2.258.953	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.700.327	0,0920 Muertes	Dominada

B. Análisis de sensibilidad de dos vías





Referencias

- Agresti A, Coull B. Approximate is better than 'exact' for interval estimation of binomial proportions. *The American Statistician* 1998;52:119-126.
- Banco de la República. Series estadísticas: Producción, salarios y empleo [página en Internet]. Disponible en: http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_prod_salar_2005.html
- Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. *CHE Research paper* 2010;(54).
- De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr. Child Health* 2001;37(2):161-167.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
- Drummond M, O'Brien B, Sculpher M, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Edition. Oxford: Oxford Medical Publications; 2005.
- Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1069-76.
- Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Bréart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics*. 1997 Jul;100(1):E4.
- Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2004;329(7472):962-965.
- Guardia C.G, Moya F.R., Sinha S., Gadzinowski J., Donn S.M., Simmons P., Segal R. Reintubation and risk of morbidity and mortality in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 2011;4(2):101-109.
- Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC; Vermont Oxford Network. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1593-602.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-9.
- Johannesson M, Weinstein M. On the Decision Rules of Cost-Effectiveness Analysis. *J Health Econ*. 1993;12(4):459-67.
- Kattwinkel J, ed. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2000.
- Klinger G, Sirota L, Lusky A, Reichman B, in collaboration with the Israel Neonatal Network. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants is associated with prolonged hospital stay. *Journal of Perinatology* 2006;26:640-644.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ* 2009;339:332-336.
- Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Jul;77(1):F70-4.
- National Heart, Lung, and Blood Institute Web site. What is respiratory distress syndrome? [página en Internet]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/rds/rds_all.html
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978 Apr;92(4):529-34.

- Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J. Perinatol.* 2008;28 Suppl 1:S41-6.
- Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK,Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Jun;166(6 Pt 1):1629-41.
- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L,Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML; Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airwaypressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):137-42.
- Rojas MX, Lozano JM, Rojas, MA, et al. La asignación de recursos de enfermería y su relación con la infección nosocomial en las unidades de cuidado neonatal. *Pediatría* 2006;41(4):201-209.
- Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(3).
- Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010 Jun;125(6):e1402-9.
- Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Jul 20;(3).
- Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of the American Statistical Association* 1927;22:209-212.

Sección 3.

Guía de Implementación

Recomendaciones para la Implementación de la GAI Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido Prematuro

Introducción

Este documento contiene las recomendaciones específicas para la implementación de la **Guía de Atención Integral Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido Prematuro (GAI_RN)**, y complementa, para todos los efectos, el documento **Guía Marco de Implementación de las GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia**, del que hace parte integral.

Puesto que las recomendaciones generales de implementación que aplican para todas las GAI, están contenidas en la **Guía Marco de Implementación de las GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia**, este documento hace énfasis en las recomendaciones de implementación que aplican específicamente a la GAI_RN.

Las recomendaciones contenidas en este documento, están construidas entendiendo que una Guía de Atención Integral corresponde en sí misma a una Tecnología, y por lo tanto su implementación debe contemplar desarrollar las metodologías y técnicas propias de incorporación de una determinada tecnología en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización.

Puesto que una Tecnología en Salud corresponde a un conjunto de conocimientos empíricos o científicos necesarios y suficientes para la solución de un problema práctico, la GAI_RN es una Tecnología en Salud, para cuya implementación no es suficiente con la existencia del documento que la identifica, sino el desarrollo de capacidades entre las personas y organizaciones de tal manera que aquella pueda ser incorporada con éxito en la gestión empresarial o social.

Este documento hace especial énfasis en que sin el desarrollo de capacidades para la incorporación de tecnologías en la gestión organizacional, es probable que una tecnología como las GAI, no contribuya efectivamente con la solución de los problemas que le brindan sentido.

Objetivos y alcance

Objetivos

El horizonte temporal de los siguientes objetivos de esta guía de implementación, corresponde a tres (3) años, teniendo en cuenta que los contenidos de la GAI_RN deben actualizarse periódicamente, de acuerdo con la dinámica de la evidencia científica de ese objeto de conocimiento:

1. Recomendar estrategias para la disseminación, difusión y adopción de la GAI_RN diseñadas a partir de la evidencia existente sobre su efectividad en diferentes ámbitos de aplicación y uso.
2. Propiciar escenarios y estrategias permanentes de educación, consulta y aprendizaje sobre las guías de práctica clínica, que aseguren la adecuada utilización e implementación de la GAI_RN.
3. Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación (clínico y de gestión) y control de la implementación de la GAI_RN, cuya operación garantice identificar sus tendencias, sus efectos, su nivel de eficiencia, y su congruencia con las políticas institucionales y con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en Salud.
4. Recomendar a la CRES, de acuerdo con las recomendaciones disponibles en la GAI_RN actual y las modificaciones de las que sea objeto en el futuro, la incorporación de nuevos procesos y procedimientos asistenciales, nuevos medicamentos, nuevos dispositivos, y nuevos equipos, en los Planes de Beneficios.

Alcance

La GAI_RN está construida de tal manera que pueden ser utilizadas por los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud, y por los actores del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología en Salud.

1. En el primer caso, los actores para los que están dirigidas son: autoridades sanitarias del orden nacional, y territorial; la Comisión de Regulación en Salud CRES; IPS públicas y privadas; Entidades Administradoras de Planes de Beneficios; Profesionales; Asociaciones Científicas; entidades de vigilancia y control; entidades encargadas de la acreditación; Instituto de Evaluación de Tecnologías; Pacientes y Cuidadores, todos los cuales reconocen las guías como el soporte técnico que orienta las acciones y la atención específica del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido Prematuro (SDRRNP).

2. En el segundo caso, están dirigidas a: COLCIENCIAS; Instituciones de Educación Superior; Centros de Desarrollo Tecnológico; Grupos de Investigación, quienes las reconocen como fuente para generación de conocimiento e innovación relacionados con SDRRNP.

Líneas de actuación

El Grupo Coordinador Nacional y los Grupos de Involucrados Regionales y Locales encargados de promover y evaluar la aplicación de la GAI_RN, deben tomar en cuenta que esta Guía podrá implementarse más adecuadamente, previendo las siguientes líneas de actuación:

- a. Acceso fácil y permanente a la información y documentos relacionados con la GAI_RN.
- b. Educación en GAI_RN centrada en multiplicadores, con el fin de favorecer la difusión entre los integrantes de los grupos de interés que puedan compartir esta información a toda la población objetivo de la GAI_RN.
- c. Coordinación intersectorial e interinstitucional para uso aplicación y divulgación de las GAI, con participación de instituciones de educación superior, formuladores de políticas en salud y actores del sistema de salud.
- d. Seguimiento, monitorización y evaluación integrales de los efectos esperados con la implementación, medidos en forma clara y precisa.
- e. Informes claros, simples, sencillos y oportunos, en lenguaje técnicamente aceptable y comprensible por los diferentes actores del sistema.

Factores críticos de éxito para la implementación de la GAI_RN:

1. La estructura y operación de los procesos de capacitación, asesoría y asistencia técnica requeridos por las IPS y las EAPB, son indispensables para el desarrollo de capacidades institucionales necesarias para el uso inteligente de la GAI_RN.
2. Capacidades institucionales en formación o maduras, para hacer uso tanto de la tecnología GAI_RN en sí misma, como de las nuevas tecnologías que ella dispone para el abordaje integral del SDRRNP.
3. Un sistema de información en desarrollo o maduro, en el marco del cual las IPS y las EAPB hagan uso inteligente de los indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de la GAI_RN en su ámbito.
4. El estado de desarrollo del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en las instituciones prestadoras y aseguradoras de salud que harán uso de la GAI_RN.

5. La incorporación de la GAI_RN en los procesos de formación de los trabajadores de la salud involucrados con el abordaje integral del SDRRNP.
6. El desarrollo del sistema de incentivos para la implementación de la GAI_RN, previstos en el documento Guía Marco de Implementación de las GAI en el SGSSS.

Fases de implementación recomendadas

A continuación se describen las fases que conviene surtir para la Implementación de la GAI_RN. Es necesario tomar en cuenta que el orden de los momentos como están descritos a continuación, no implica necesariamente la secuencia obligatoria de aplicación, porque varios podrán ser simultáneos, de acuerdo con contextos técnicos, económicos y sociales específicos.

Un resumen de este ítem, está disponible en el Anexo 1 Tabla Resumen Fases y Estrategias de Implementación de la GAI_RN.

Las estrategias generales que orientan la implementación son:

- a. Módulos de planificación: permiten proyectar un determinado número de actividades en los medios seleccionados, que se irán desarrollando en la medida en que se van alcanzando objetivos parciales de cobertura y frecuencia (determinados por los indicadores y alcances según el cronograma). Este método asegura una presencia constante mediante campañas difundidas en medios durante el período de implementación de las guías.
- b. Lanzamiento: permite que la divulgación tenga un buen impacto inicial, aprovechando un acontecimiento relevante relacionado directa o indirectamente con la GAI_RN.
- c. Alianzas estratégicas: es imperativa la coordinación entre involucrados; deben incluirse todos los actores relacionados con el uso de la GAI_RN y la generación de políticas a su alrededor.
- d. Medios especializados e información dirigida: concentrar la participación en medios de comunicación especializados en temas de salud, y políticas públicas relacionadas con la calidad en salud. Conviene aprovechar publicaciones monográficas y secciones especiales.
- e. Presencia en eventos: determinar presencia en eventos dirigidos al grupo objetivo planteado (conferencias, congresos, seminarios, ferias) en un plazo de tres años a partir del lanzamiento de la GAI_RN.

Fase 1: alistamiento

Para la implementación de la GAI_RN, debe conformarse un equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en SDRRNP, que hará parte como Grupo Especializado o Grupo Temático

Especializado, del Grupo Coordinador General de las GAI, que se recomienda con asiento en el Instituto de Evaluación de Tecnologías.

Este grupo especializado, será quien lidere el tema de GAI_RN incluyendo asistencia técnica en el territorio nacional, para el proceso de adopción.

Algunas funciones recomendadas para el Grupo Especializado en GAI_RN son:

1. Coordinar el desarrollo de esta Guía de Implementación, lo que implica la gestión necesaria para el proceso de ajustes institucionales necesarios dirigidos hacia la adopción efectiva de la GAI_RN, coordinando la incorporación de la GAI como parte de las responsabilidades contenidas en el Manual de Acreditación en Salud, Ambulatorio y Hospitalario Versión 03 – 2011.
2. Elaborar una Resolución oficial de adopción de las GAI, en la que esté explícita la adopción de la GAI_RN, promulgada por el Ministerio de Salud y Protección Social, como parte del proceso de legitimación de las mismas en el contexto nacional.
3. Apoyar a la CRES, cuando aplique, en el proceso de incorporación en los planes de beneficios de ambos regímenes, de los procedimientos y medicamentos incluidos en la GAI_RN.
4. Brindar asistencia técnica a los departamentos, distritos y municipios para el proceso de adopción de la GAI_RN.
5. Recomendar el desarrollo de planes de incentivos, con aplicación entre instituciones y profesionales, que contribuyan con la adopción efectiva de la GAI_RN; los planes de incentivos que se propongan, deben serlo en el marco del SOGC y de los Sistemas de Incentivos y Estímulos institucionales disponibles.
6. Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de capacitación y formación en los diferentes niveles de atención para la adopción de la GAI_RN.
7. Garantizar la actualización de la GAI_RN, de acuerdo con el estado de la mejor evidencia científica disponible.
8. En asocio con el MSPS y COLCIENCIAS, hacer rendición pública del estado de implementación de la GAI_RN.

De la Fase de alistamiento, hace parte lo que se considera esencial para continuar con las Fases siguientes, y que corresponde a la **Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación de la GAI_RN**, cuyo resultado concreto son las áreas clave de intervención en la organización, para que la Implementación sea exitosa.

Objetivos de la **Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación de la GAI_RN:**

1. Desarrollar una propuesta metodológica para definir las capacidades de innovación tecnológica de IPS involucradas en la Implementación de la GAI_RN.
2. Caracterizar grupos de instituciones y capacidades para enfocar los esfuerzos de implementación, y de asistencia técnica.
3. Estructurar soluciones integrales, desde las diferentes instituciones, que articulen los diferentes niveles de actuación de las instituciones participantes e involucradas en la implementación de la GAI_RN.

Esta propuesta hace énfasis en que la implementación de la GAI_RN puede ser exitosa, si se conocen las capacidades tecnológicas de innovación de los involucrados en su aplicación, para determinar los esfuerzos institucionales clave para garantizar su desarrollo. Es probable que aunque la GAI_RN esté disponible para IPS y EPS, si las capacidades para incorporarla como una innovación tecnológica no se encuentran disponibles, el documento se preserve sin aplicación.

Este documento propone los siguientes momentos para desarrollar la medición:

Momento 1: disponibilidad de los datos e información provenientes de la ENCUESTA DE DESARROLLO E INNOVACIÓN TECNOLÓGICA EN EL SECTOR SERVICIOS (EDIT-S III) 2012, elaborada por el DANE. El MSPS, y COLCIENCIAS, deberán solicitar al DANE el acceso a las bases de datos de la EDITS III para ser utilizados en la Medición de Capacidades de Innovación de los Involucrados en la Implementación de las GAI en general y de la GAI_RN en particular. Horizonte temporal previsto deseable: 12 semanas a partir de la fecha de adopción oficial de las GAI.

Momento 2: el Grupo Coordinador General de las GAI, agrupará los involucrados a ser tomados en cuenta en esta medición de la siguiente forma:

Grupo 1: todas las IPS Acreditadas en Colombia por el ICONTEC.

Grupo 2: una muestra de IPS habilitadas, con intención de Acreditación.

Grupo 3: una muestra de IPS habilitadas, sin intención de Acreditación.

Horizonte temporal previsto deseable: 8 semanas a partir de la culminación del Momento 1.

Momento 3: el Grupo Coordinador General de las GAI, desagregará los datos y la información de EDITS-III, para cada uno de los Grupos identificados en el Momento 2, utilizando la **Matriz de Evaluación de Capacidades (Anexo 2)**. Este Momento, debe permitir identificar a los involucrados de

acuerdo con sus capacidades de innovación, y por lo tanto, el Grupo Coordinador General de las GAI, el MSPS, el Instituto de Evaluación de Tecnologías y COLCIENCIAS, podrán disponer de un panorama general de capacidades, con el cual se podrán racionalizar los recursos de implementación, puesto que se recomienda que ella sea desarrollada en principio, en aquellas instituciones cuyas capacidades de innovación se encuentren en mayor nivel de madurez. Horizonte temporal previsto deseable: 8 semanas a partir de la culminación del Momento 2.

Momento 4: el Grupo Coordinador General de las GAI, con los resultados de la Evaluación de Capacidades y en asocio con el Grupo Temático Especializado GAI_RN, propondrá al MSPS medidas de intervención de corto, mediano y largo plazo en cada Grupo, para garantizar en un período no menor de 1 y no mayor de 3 años, la implementación de la GAI_RN. El Momento 4 debe desarrollarse en principio, en aquellas instituciones con capacidades de innovación probadamente más maduras en la escala de Jeston & Nellis (Ver en Anexo 2). Horizonte temporal previsto deseable: 29 semanas a partir de la culminación del Momento 3.

La implementación de las GAI y el Observatorio de Calidad de la Atención en Salud.

Como parte de la Fase de Alistamiento, se recomienda al MSPS incluir en el actual Observatorio de Calidad de la Atención en Salud, y como parte de la Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad, en el Dominio Calidad Técnica, el subtema denominado **Atención Efectiva con GAI**, en el que se incorporen y midan todos los indicadores provenientes de las GAI en general, y de la GAI_RN en particular.

Fase 2: difusión y diseminación.

Para realizar estos procesos, es necesario conocer la localización de las instituciones públicas y privadas, así como la de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, para lo cual se proponen las siguientes alternativas:

1. Identificación de las agremiaciones más destacadas a nivel nacional que reúnan con mayor eficacia a los profesionales involucrados en la implementación de la GAI_RN.
2. Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones, la GAI_RN en medio físico y electrónico, teniendo en cuenta todas las sedes principales de estas instituciones y centrándose en el personal que trabaja directamente con ellas.
3. Invitación directa y especial al lanzamiento de la GAI_RN, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones, a través de correo físico, electrónico y los boletines virtuales elaborados por la oficina de comunicaciones del Ministerio o la instancia encargada.

4. Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en esta guía de implementación.
5. Identificación de las instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de la GAI_RN.
6. Utilización de los medios de comunicación físicos y virtuales existentes en las instituciones educativas, de salud, sociedades científicas o agremiaciones, como boletines institucionales o revistas, para difundir la información de la GAI_RN y la importancia de su adopción.
7. Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo, especialmente en aquellos que tengan alcance nacional y estén reconocidos por los profesionales planteados dentro del grupo objetivo. La participación en estos eventos con actividades de las estrategias de información, básicamente se hace con el fin de informar sobre la existencia de la GAI_RN, su importancia y dónde conseguir mayor información sobre ellas.
8. Énfasis en comunicación interactiva: dadas las características del grupo objetivo, que tiene acceso a estas tecnologías en la mayoría de los casos, se planteará una estrategia de comunicación centrada en medios interactivos. La gran diversificación y la penetración de Internet, lo ha convertido en un medio con el alcance de más alto crecimiento en la historia. Pueden ser dos tipos de medios para esta estrategia de comunicación:
 - a. Medios *off line*: los que no requieren de conexión a Internet como CD's y DVD's, que deben contener todo el material desarrollado para las estrategias de difusión y diseminación, como conferencias, talleres, cursos virtuales, documentos de las guías, y cualquier otro documento de interés.
 - b. Medios *on line*: los que requieren de conexión a Internet, estos son un link en el Ministerio, o en el Instituto de Evaluación de Tecnología, con información de la GAI_RN, los Newsletter, todos los tipos de promoción en Internet, la biblioteca virtual, revista electrónica sobre guías, WAP (formato para dispositivos móviles), entre otros.

Efectos esperados de adecuadas estrategias de difusión, diseminación y adopción de la GAI_RN:

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados SDRRNP.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología y el conocimiento, con fundamento en los cuales las IPS y las EPS usuarias de las GAI_RN, puedan hacer uso inteligente de ese tipo de tecnología, y su uso se convierta en una rutina institucional, y les permita no sólo

mejorar su capacidad de respuesta a las demandas específicas de los usuarios de los servicios de salud, sino generar innovaciones de producto o servicio.

- Incremento razonable del uso de los datos y la información para generación de conocimiento entre los médicos y los usuarios.
- Incremento de la capacidad de los médicos para adoptar las recomendaciones contenidas en la GAI_RN, tomando en cuenta por supuesto las preferencias de los pacientes y los límites establecidos en los contenidos del POS.

Evaluación del Desempeño en las Instituciones Públicas:

- En el marco de IPS y EPS públicas, se recomienda que los Profesionales que se encuentren en Carrera Administrativa y que por lo tanto son objeto de Evaluación y Calificación de Servicios, deban incluir en concertación con sus Jefes Inmediatos, Objetivos de Desempeño relacionados con la adherencia a la GAI_RN adoptadas por las IPS y las EPS.

Incentivos para la implementación de las GAI:

Siempre que se cumpla con el cumplimiento de no menos del 80% de los Indicadores contenidos en la **Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad, Dominio Calidad Técnica**, subtema **Atención Efectiva con GAI**, las Instituciones dispondrán del siguiente conjunto de Incentivos:

1. Participación sin costo en cursos que ofrecen Instituciones y Agencias con las que el MSPS tenga convenios de cooperación técnica.
2. Acceso a financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión e intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GAI bajo la modalidad Convocatoria Institucional:
 - a. Convocatoria institucional COLCIENCIAS-MSPS-Instituto de Evaluación de Tecnologías-ICONTEC, por un monto hasta por 20 SMMLV por proyecto. Esta convocatoria se desarrollaría dos veces al año, con recursos del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.
3. Evaluación sin costo de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GAI por parte de Universidades y Centros de Desarrollo Tecnológico Científico designados por COLCIENCIAS.
4. Apoyo económico para elaboración de pósters, traducción y publicación de artículos.

5. Apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de COLCIENCIAS.
6. Asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos, apoyo para digitación de datos y uso de Teleform, y preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas.

Estrategias generales con efecto sobre las IPS y EPS:

- Ajuste a la programación de los planes de Acreditación Institucional.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología, el conocimiento y la innovación, en el marco de los cuales el uso de este tipo de tecnologías tenga efecto no sólo sobre el acto médico o asistencial, sino sobre la generación de conocimiento general en las organizaciones.
- Ajuste de los procesos de habilitación en todos los estándares, de acuerdo con las modificaciones de estructura o de proceso que sean indispensables para que la GAI_RN se desarrolle adecuadamente.
- Revisión y ajuste de los Sistemas de Información de los que dispongan las IPS y las EPS, de tal manera que el Módulo de Historia Clínica Electrónica los Profesionales dispongan del inventario de las GAI elaboradas.
- Ajuste y revisión de las estrategias de Telesalud y Telemedicina de los que dispongan las IPS y las EPS, de tal manera que incorporen y hagan exigibles la consulta, el uso y la evaluación de la GAI_RN.
- Desarrollo de jornadas semestrales de *Innovation jam* sobre GAI_RN. Se trata de jornadas de no menos de 4 y no más de 8 horas, en las cuales los profesionales de las instituciones y en general los usuarios de la GAI_RN en las IPS y EPS, responden guías orientadoras elaboradas y probadas por la Dirección o Jefatura de Red de Servicios (o la dependencia que haga sus veces), y proponen ajustes o innovaciones sobre la prestación de servicios de salud relacionadas con SDRRNP. Los resultados deben ser usados por la organización para la generación de innovaciones. La participación de los involucrados, probada por el uso de correos electrónicos y la consulta del enlace para la jornada dispuesto en la *home page* de la organización, deben generar puntaje para participación en cursos o congresos, y para la selección de profesionales a los que se brindará atención personalizada para el desarrollo de la GAI_RN y otros procesos de mejoramiento.

Estrategias generales con efecto sobre las Instituciones de Educación Superior con programas de formación en salud con las que las IPS han suscrito CDA:

- Revisión y ajuste de los Convenios Docente Asistenciales, de tal manera que sea exigible entre los involucrados en el CDA la consulta y uso de la GAI_RN.

Estrategias generales con efecto sobre los formuladores de Políticas Públicas:

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados con SDRRNP.
- Identificación y caracterización de las capacidades institucionales de asistencia técnica y asesoría a las IPS y EPS que implementarán la GAI_RN.
- Revisión y ajuste de los procesos que las Autoridades Sanitarias han desarrollado para organizar la red de servicios de salud en sus jurisdicciones, de acuerdo con la competencias establecidas en la normatividad vigente, de tal manera que se desarrollen mecanismos efectivos de asesoría y asistencia técnica a las IPS de su jurisdicción en el desarrollo de capacidades para la implementación y el seguimiento de la GAI_RN.

Estrategias generales con efecto sobre los usuarios directos de los servicios de salud:

- Información disponible para las Veedurías Ciudadanas en Salud, de tal manera que retroalimenten a sus representados y a las IPS y EPS en la necesidad del uso y adherencia a la GAI_RN.

Fase 3: formación y capacitación

Esta estrategia estará dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de la GAI_RN. Consiste en la formación académica sobre la GAI_RN centrada en un grupo de multiplicadores. Para su desempeño, es clave contar con la participación del Ministerio de Salud y Protección Social y del Instituto de Evaluación de Tecnologías.

A continuación se presentan los medios y las actividades recomendadas para desarrollar esta estrategia:

Instituciones de Educación Superior como multiplicadoras:

Las instituciones formadoras de talento humano en salud (medicina, enfermería, especialidades, auditoría en salud, entre otras) se consideran el “medio” más adecuado para que el Ministerio y el Instituto de Evaluación de Tecnologías desarrollen un componente importante de la estrategia de educación; en este proceso, las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y exalumnos.

Actividades propuestas para este medio:

Las actividades que se enumeran a continuación estarán dirigidas las instituciones educativas, las asociaciones de profesionales y sociedades científicas que actuarán como agentes multiplicadores de la GAI_RN:

- a. Entrega de documento de la GAI_RN a las diferentes facultades, departamentos o carreras. Estos documentos deben reemplazar el material empleado hasta la fecha o incorporarlo, es decir se debe modificar el currículo, siempre que sea necesario, de medicina, enfermería, nutrición, para asegurar que todos los estudiantes en formación logren el conocimiento y la adecuada utilización de la GAI_RN.
- b. Página Web interactiva en donde toda la población objetivo y profesionales puedan encontrar fácilmente y de manera permanente todo el material producido de las guías de práctica clínica.
- c. Cursos de formación de multiplicadores de la GAI_RN, dirigido al grupo que tendrá la responsabilidad de realizar la formación de todos los usuarios directos e indirectos de la GAI. Este curso tendrá carácter teórico-práctico, será desarrollado con la participación de miembros de los equipos que participaron activamente en el proceso de definición de la GAI_RN. Se sugiere explorar en los grupos de participantes las estrategias metodológicas para realizar esta actividad, con el fin de maximizar el aprendizaje significativo. Con esto se busca generar nodos territoriales que puedan encargarse del proceso educativo en todo el país y de esta forma descentralizar el proceso para facilitar y agilizar la implementación y adopción de la GAI_RN.
- d. La selección de los integrantes del grupo de multiplicadores tendrá como criterios: experiencia docente, ubicación geográfica que garantice el cubrimiento de todos los posibles usuarios desde su rol como multiplicador, buen manejo de las tecnologías de información y comunicación entre otros. Se sugiere organizar dos grupos para realizar este curso, así:
 - Profesionales del Ministerio de Salud y Protección Social y de las instituciones involucradas directamente en la adopción de la GAI_RN, docentes de las universidades

formadoras de profesionales en salud y miembros de las juntas directivas de las asociaciones de profesionales y sociedades científicas.

- Profesionales en salud representantes de las diferentes direcciones territoriales o secretarías departamentales de salud, representantes de instituciones en las cuales se deban adoptar las guías, entre otros. En este grupo se sugiere involucrar a los posibles tutores de las actividades virtuales.
- e. Curso Virtual sobre la GAI_RN y su aplicación en plataformas de educación virtual (por ejemplo Blackboard) ya establecidas: las plataformas de educación virtual (e-Learning) se consideran una herramienta avanzada de tele-enseñanza que permite la transmisión de audio y video de calidad, así como de diapositivas explicativas.
 - Los alumnos, además de recibir la información preestablecida dentro del curso, pueden interactuar en tiempo real con el profesor mediante audio, video o chat. Consta de un sistema de gestión e información de cursos, alumnos, material y contenido desarrollado en un entorno Web (sistema asíncrono) y un sistema multimedia en tiempo real (sistema síncrono); este sistema permite llegar simultáneamente a un número ilimitado de alumnos conectados a la red.
 - El cubrimiento amplio y la flexibilidad convierte a este tipo de cursos en una herramienta indispensable para la educación sobre las guías, pues permitirá que todos los profesionales interesados en el tema puedan acceder a educación especializada sobre el mismo, obviando limitaciones inherentes al desplazamiento y disponibilidad de tiempo.
 - Las universidades también disponen de las plataformas (Blackboard y otras) que se pueden explorar para el desarrollo del curso y la formación de tutores desde los contenidos, así como del manejo de las tecnologías de información y comunicación.
 - Temas sugeridos para cursos de formación en las guías de práctica clínica:
 - Proceso de construcción de las guías de práctica clínica.
 - Importancia de la adopción de las guías de práctica clínica.
 - Proceso para la incorporación de las guías en las dinámicas institucionales.
 - Recomendaciones de cada guía de práctica clínica.
 - Flujogramas para la orientación de la práctica clínica.
 - Se recomienda que con estos talleres se llegue a toda la población objetivo de las guías de práctica clínica y que sean desarrollados en alianza con universidades formadoras

de profesionales en salud. Es importante que dentro del proceso de desarrollo de estos Talleres, se prevea una alternativa resumida del mismo (ponencia/conferencia), con el fin de participar en eventos académicos, foros y encuentros de relevancia para el grupo poblacional objetivo.

Medios de comunicación Interactiva como canales para la educación:

En la estrategia de educación, los medios interactivos proporcionan información académica sobre las guías de práctica clínica por demanda al público objetivo, e incluyen: el Internet y los programas informáticos presentados en el sitio Web, o como CD interactivo para su uso sin conexión a Internet.

Actividades propuestas para este medio:

- Disponibilidad de documentos de la GAI_RN en pagina Web para su estudio como parte de la aplicación de la propuesta de favorecer la libertad de uso, distribución y reproducción de este documento.
- Disponibilidad de la documentación relacionada y de soporte (biblioteca virtual) para la GAI_RN en la página Web.
- Revista electrónica trimestral sobre las guías de práctica clínica con contenido especializado, con recomendaciones para su aplicación, divulgación y enseñanza.
- CD's o DVD's con todos los documentos mencionados en los anteriores numerales, para su uso sin conexión a Internet.
- Se propone realizar una biblioteca virtual dentro de la página Web de las guías de práctica clínica para descarga de documentos destinados al equipo de trabajo y al público en general. Se debe contar con disponibilidad documentación relacionada y de soporte sobre las guías de práctica clínica. Para garantizar la dinámica de este medio, se requiere la asignación permanente de un grupo de expertos en el tema, que coordine la actividad de actualización y contacto con usuarios para recoger propuestas, estudiarlas y decidir publicación del material; se propone rotar esta responsabilidad entre grupos de profesionales de instituciones, durante un periodo de dos años.
- Se propone realizar una interfase de actualización interna, clasificada por temas y fechas de publicación, que permita que un equipo de trabajo suba documentos de interés para la comunidad de usuarios, a la biblioteca.

Presencia académica en eventos: participación en eventos que estén dirigidos a profesionales pertenecientes al grupo objetivo, por medio de conferencias y talleres. Estos eventos pueden ser

encuentros gremiales, coloquios, simposios y congresos, entre otros, a desarrollarse en todo el territorio nacional.

Conferencias en versiones resumidas para su inclusión en eventos seleccionados dentro de este plan.

Talleres sobre aspectos específicos de las guías de práctica clínica para desarrollar en eventos seleccionados.

Fase 4: monitorización, seguimiento y evaluación (indicadores).

Tablero de indicadores de seguimiento (clínico y de gestión) de la implementación de la GAI_RN:

En este documento se estima que la implementación de la GAI_RN supone no sólo que los Profesionales Médicos dispongan de la adherencia suficiente para que la GAI_RN sea desplegada, para lo cual debe disponerse de indicadores que la identifiquen y la midan, sino que además se disponga de un entorno institucional favorable para que la GAI_RN sea implementada, para estimar todo lo cual se propone un Tablero General de Indicadores que busca identificar y medir procesos centrales que pueden afectar la implementación de la GAI_RN.

El Tablero de Indicadores está fundamentado en la metodología contenida en el ***Balanced Score Card***, y propone que la implementación sea seguida en las siguientes perspectivas:

Perspectivas que aplican para la GAI_RN:

1. **Perspectiva Financiera:** la implementación de la GAI_RN debe estar exigiendo unos esfuerzos financieros institucionales que se espera poder redimir en un período determinado. La redención de los costos atribuibles a la implementación de la GAI_RN no sólo se espera que sea con recursos financieros frescos obtenidos por la venta de servicios, sino y especialmente, en el ahorro o en la contención de costos que sin la GAI_RN podría ser poco probable contener.
2. **Perspectiva del Cliente:** la implementación de la GAI_RN debe permitir que los usuarios directos e indirectos de los servicios de salud, experimenten un cambio traducido en un logro cuando demandan atenciones atribuibles al SDRRNP. Tanto pacientes, como familiares, como las EPS de las que provienen, o de la Autoridad Sanitaria si se trata de no asegurados sin capacidad de pago, deben poder identificar en la implementación de la GAI_RN una trayectoria

de decisión de la institución y de sus profesionales que es favorablemente diferente cuando se la puede comparar con situaciones en las que no se dispone de GAI_RN.

3. **Perspectiva de Crecimiento y Aprendizaje:** la implementación de la GAI_RN debe permitir que los profesionales que las usen, desarrollen capacidades para resolver efectivamente los problemas relacionados con la práctica clínica requerida en casos de SDRRNP, todo lo cual debe también poder traducirse en procesos asistenciales mejorados y efectivos.
4. **Perspectiva Clínica:** corresponde a aspectos específicos clínicos y asistenciales que los expertos han determinado como adecuados para la GAI_RN:
 - a. **Producción:** identifica el número de eventos o fenómenos que han sido intervenidos con ocasión de la implementación de la GAI_RN.
 - b. **Productividad:** identifica la participación de cada Profesional en el logro alcanzado con el uso de la GAI_RN.
 - c. **Calidad:** identifica la forma en que la GAI_RN logran intervenir eventos adversos atribuibles a la prestación de servicios de salud.

En el **Anexo 3 Tablero Indicadores GAI_RN**, se identifica la matriz general que se recomienda para el seguimiento a la implementación de la GAI_RN.

Sobre la Protección de la Propiedad Intelectual de la GAI_RN:

Sin detrimento de las normas nacionales e internacionales aplicables a la Protección de la Propiedad Intelectual, se entiende que la GAI_RN es propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, y por lo tanto, todos los usuarios de sus contenidos, no podrán hacer uso de este material de manera indiscriminada, sin la correspondiente autorización del Ministerio o de quien éste delegue.

En todos los casos en los que esta GAI_RN sea utilizada para la gestión de las organizaciones del sector salud en Colombia, deberá hacerse mención tanto de la propiedad sobre los derechos de autor de la que dispone el Ministerio, como de la coautoría de la Universidad de Antioquia representada por el Grupo Desarrollador de la GAI_RN.

La GAI_RN es una tecnología al servicio de la sociedad colombiana, y no constituye un documento sujeto de transacciones, por lo tanto, y bajo la gravedad del incumplimiento de las normas nacionales sobre la materia, en ningún caso se autoriza su comercialización.

No está autorizada la reproducción parcial o total de la GAI_RN, sin la correspondiente autorización del Ministerio de Salud y Protección Social.

Todas las adopciones o adaptaciones que los usuarios se encuentren en capacidad de producir en relación con la GAI_RN, deberán otorgar los créditos de autoría y co-autoría tanto al Ministerio de Salud y Protección Social, como al Grupo Desarrollador de la Universidad de Antioquia.

Bibliografía recomendada:

1. Banta, D.H.: "Health Care Technology as a Policy issue", Health Policy, 30 (1994) 1-20.
2. Ministerio de la Protección Social. Manual de acreditación en salud, ambulatorio y hospitalario. Versión 03 Bogotá, Colombia. Octubre de 2011.
3. Departamento Administrativo Nacional de Estadística DANE. (2012). Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica – Sector Servicios. Bogotá D.C.: DANE.
4. National Institute of Clinical Studies. Identifying barriers to evidence uptake. Melbourne: NICS; 2006.
5. Davis D, Goldman J, Palda VA. Handbook on Clinical Practice Guidelines. Ottawa: Canadian Medical Association; 2007.
6. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC medical informatics and decision making 2005;5:23.
7. Sánchez R, Ortiz N, Vargas D, Ardila E. Evaluación de actitudes frente a las guías de práctica clínica en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia 2004;52(4).
8. Doumit G, Gattellari M, Grimshaw J, O'Brien MA. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2007(1):CD000125.
9. Althabe F, Buekens P, Bergel E, et al. A behavioral intervention to improve obstetrical care. The New England journal of medicine 2008;358(18):1929-40.
10. Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. BMC medical informatics and decision making 2008;8:38.
11. Grimshaw et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. Health Technology Assessment 2004;8(6). Disponible en: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ806.shtml> (última consulta realizada el 12-12-2009).
12. Tugwell P, Robinson V, Grimshaw J, Santesso N. Systematic reviews and knowledge translation. Bulletin of the World Health Organization 2006;84(8):643-51.
13. Costa Ribas C; Etxeberria, Gonzalez C. Diseminación e Implementación de una GPC. Guías Clínicas 2005; 5 Supl 1:2. (Fisterra). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/FMC/implementacion.asp> (última consulta realizada el 12-12-2009).
14. Thorsen T. Mäkelä M. Changing Professional Practice (CPP): Theory and Practice of Clinical Guidelines Implementation. Disponible en:

<http://www.dsi.dk/projects/cpp/Monograph/DSI9905.pdf> (última consulta realizada el 12-12-2009).

15. Dodgson, M. The management of technological innovation. An international and strategic approach, Oxford University Press. Oxford. 2000.
16. Tidd, J. From Knowledge Management to Strategic Competence. Measuring Technological, Market and Organisational Innovation. Imperial College Press. Second Edition. London. 2006. 437 p.
17. López G., C. (2011). Metodología de Medición de Capacidades de Innovación. Informe Tesis, Medellín.

Anexo 1. Tabla Resumen de Fases y Estrategias de Implementación de la GAI_RN.

Líneas de Actuación	1. Acceso fácil y permanente a la información.	2. Educación permanente centrada en multiplicadores con el fin de favorecer la difusión entre los miembros del grupo objetivo, para que puedan transmitir esta información a toda la población objetivo del plan de implementación.	3. Divulgación y difusión permanentes, proporcionando a los grupos multiplicadores herramientas para divulgación, aplicación y enseñanza de las GAI.	4. Rectoría del Sistema a cargo del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), promoviendo e impulsando la adopción de las GAI.	5. Coordinación intersectorial para aplicación y divulgación de las GAI, con participación de las Instituciones de Educación Superior.
Grupos de interés	1. Usuarios directos de las GAI: profesionales de las áreas asistenciales, para quienes la guía de implementación debe garantizarles actividades que abarquen los niveles de difusión, diseminación y capacitación.		2. Usuarios indirectos de las GAI: profesionales de áreas no asistenciales, relacionados con salud, que trabajan temas de salud en general. La guía de implementación debe brindarles información para usar adecuadamente la información contenida en las GAI, en el contexto de la salud, la economía, la política, y la administración.		
Fases	1. Alistamiento.	a. Definición de un equipo rector o coordinador, conformado por profesionales expertos en el trabajo de GAI y con la especificidad necesaria en el tema de cada guía que facilite el proceso de capacitación y formación a los profesionales para su adopción. b. Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de los Involucrados en la Implementación con el fin de enfocar los esfuerzos de implementación, y de asistencia técnica.			
	2. Difusión y diseminación.	Localización de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo.	a. Identificación de las agremiaciones más destacadas en el ámbito nacional b. Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones de las GAI. c. Invitación directa y especial al lanzamiento de las guías, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones. d. Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación. e. Identificación de las Instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de las guías. f. Utilización de los medios de comunicación físicos y virtuales existentes en las instituciones educativas y de salud, sociedades científicas o agremiaciones, para difundir la información de las GAI y la importancia de su adopción. g. Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo. h. Énfasis en comunicación interactiva como medios <i>off line</i> y <i>on line</i> .		
	3. Formación y Capacitación.	Dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las GAI.	a. El MSPS será el encargado de la estrategia de educación centrada en multiplicadores. b. Instituciones educativas como multiplicadoras; en este proceso las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los		

			asociados y exalumnos. c. Cursos de formación de multiplicadores de las GAI. d. Cursos virtuales sobre GAI. e. Uso de medios de comunicación interactiva como pagina web, biblioteca virtual, boletines virtuales, revistas electrónicas, interfase de actualización interna, presencia en eventos académicos.
	4. Monitorización, seguimiento y evaluación.	A través de los Tableros de Indicadores de Gestión y Resultados.	
	5. Socialización de los resultados.	Rendición de cuentas del proceso de implementación de las GAI.	

Anexo 2. Matriz de capacidades de la organización para la Implementación de la GAI-RN³

1. Introducción

Este anexo contiene una propuesta de matriz de medición de capacidades de innovación que se recomienda aplicar como parte de los procesos de implementación de las GAI en general, y de la GAI-RN en particular. El documento describe los conceptos básicos de capacidad para innovar, desarrolla una matriz para incorporar variables provenientes de la Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica en el Sector Servicios (EDITS-III) del DANE, y establece los criterios para valorar las capacidades de innovación de una organización que está interesada en implementar una GAI en el actual SGSSS.

2. El concepto de capacidad en la organización

Las capacidades organizacionales se construyen con base en las competencias técnicas y económicas que posee la organización. Estas capacidades se desarrollan para que la organización cumpla con la actividad económica en la cual se desempeña, dando lugar a mejoras en su desempeño económico. Por su puesto, ese conjunto de capacidades deben estar dispuestas para que la organización enfrente retos como la creación de nuevos productos. Aparece entonces el concepto de capacidad dinámica, definida como la habilidad que posee una firma para integrar, construir y reconfigurar interna y externamente competencias para el direccionamiento en ambientes cambiantes (1), un concepto similar propone que la capacidad organizacional y la estrategia está en la organización, para que las directivas gestionen los nuevos activos productivos en mercados de cambio (2).

Algunos autores asocian las capacidades dinámicas a las rutinas (3), proponiendo que estas están inmersas en las rutinas de los procesos organizacionales encaminadas al cambio. Por su parte Adler y colaboradores, 1999 (4), define a las capacidades dinámicas como las meta-rutinas que logran cambiar las existentes, y por tanto logran sistematizar el proceso creativo. El carácter de la rutina, dentro de las capacidades dinámicas, implica que las organizaciones desarrollen experiencia, gradualmente inmersa en la rutina, para el desarrollo de las capacidades, los costos asociados a esto tienden a decrecer en el tiempo (5). Las capacidades dinámicas pueden, por tanto, hacer organizaciones más eficientes en su capacidad para generar la “rutinización” de actividades, lo que se constituye en uno de los aspectos más importantes para que la organización disponga de una ventaja competitiva (6).

³ Este anexo contiene una adaptación de algunos de los contenidos del documento *Desarrollo de una metodología de evaluación de capacidades de innovación* elaborado por Cristina López G. de la Universidad Nacional de Colombia, (inédito).

Para la organización innovadora, el desarrollo de ese conjunto de capacidades dinámicas le llevará a adoptar funciones y retos necesarios en una estrategia orientada hacia la innovación, que permita la obtención de ventajas competitivas temporales, tal como lo impone un ambiente que es cambiante y que no permitirá disponer de fórmulas seguras, pero que sí permitirá responder ante las crisis con mayor acierto y flexibilidad. Puede suponerse entonces que un mejor y acertado desarrollo de las capacidades dinámicas conducirá a un mejor desempeño innovador.

El concepto de capacidad innovadora está asociado a la capacidad de I+D de la empresa, pero sin lugar a dudas esta ha de ser complementada por competencias adicionales necesarias que deben desarrollarse en áreas funcionales y de gestión en la organización. Se describe a continuación un grupo de capacidades necesarias en la organización, algunas construidas por medio de una auditoría tecnológica para la industria, que se desarrolló en Beijing, China (7) y adaptadas a esta Guía:

- **Capacidad de dirección estratégica:** capacidad para formular e implementar de manera adecuada las estrategias que requiere la organización, incluyendo aquellas estrategias o componentes que sean necesarias para construir una organización innovadora.
- **Capacidad de I+D:** capacidad para generar ideas, gestionar el portafolio de proyectos de I+D+i, y proteger, valorar, negociar y contratar tecnología.
- **Capacidad de producción:** capacidad para implementar las innovaciones en los procesos productivos que satisfacen las necesidades del mercado.
- **Capacidad de mercadeo:** capacidad para publicitar y realizar el valor de las innovaciones con base en el entendimiento de las necesidades de los grupos de interés y las exigencias de la RSE.
- **Capacidad de aprendizaje organizacional:** capacidad para gestionar el conocimiento que proviene del ambiente circundante y construir una organización que aprende.
- **Capacidad de gestión de recursos:** capacidad para identificar, adquirir y asignar apropiadamente los recursos (capital, experiencia y tecnología a los procesos) necesarios para innovar.
- **Capacidad de relacionamiento:** habilidad para insertarse en los sistemas de innovación de diferente orden (internacional, nacional, regional y sectorial), bajo los criterios definidos por la estrategia empresarial y la RSE.

3. Definición del modelo de evaluación

Usando la técnica de construcción de *diagramas de afinidad* se identifican los factores más relevantes que explican el problema al que se desea dar solución: la evaluación de las capacidades organizacionales para la innovación en empresas del sector salud interesadas en implementar GAI. Las

capacidades que se incorporarán en la matriz corresponden a las desarrolladas en la investigación de Yam et al (7), a las que se ha incorporado la capacidad de relacionamiento.

Son varias las referencias en las que es posible identificar las variables clave para evaluar la capacidad de las organizaciones para generar innovaciones; en esta propuesta, se hace una compilación de variables provenientes de las siguientes fuentes principales: el Manual de Oslo de la OCDE, la familia de normas UNE 166000, la política de fomento a la investigación y la innovación de Colombia, y la Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica-Sector Servicios del DANE.

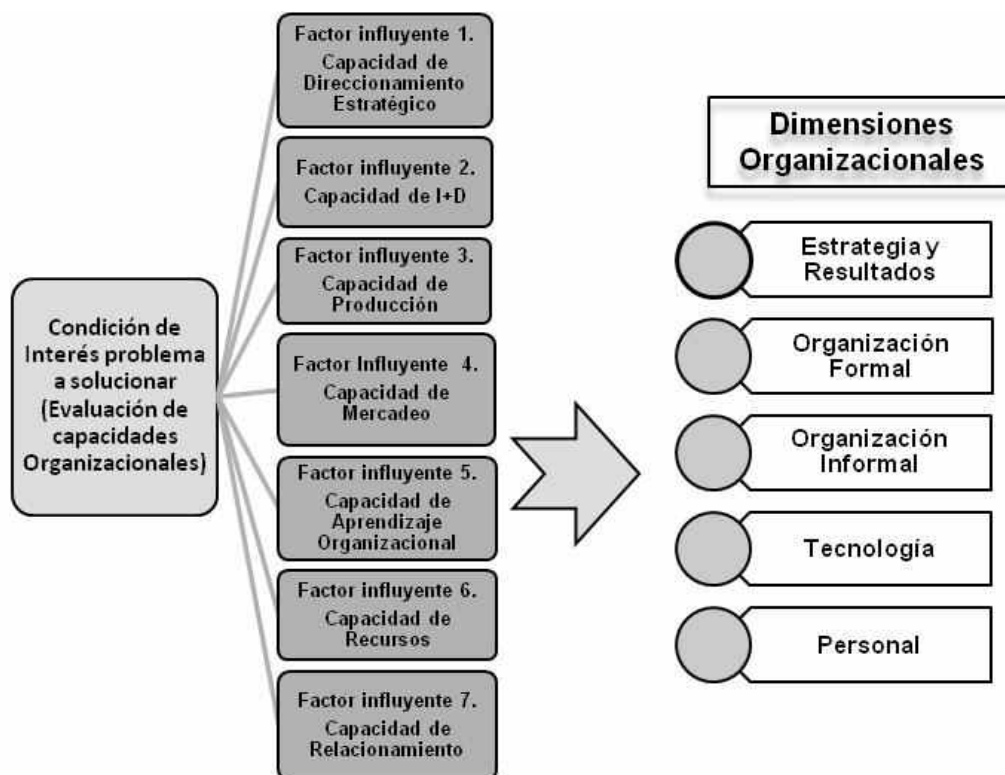
Las variables clave de evaluación se han agrupado como se muestra en la Tabla 1, y en esta propuesta serán tratadas como capacidades que debe poseer y desarrollar la organización para poder llevar a cabo la tarea innovadora.

Tabla 1. Capacidades de Innovación

Capacidad	Propuesta Implementación GAI-RN	Manual de la OCDE	UNE 166000	La EDIT III
Direccionamiento estratégico	X	X	X	X
Investigación y desarrollo	X	X	X	X
Producción	X	X	X	X
Mercadeo	X	X	X	X
Aprendizaje organizacional	X	X		X
Gestión de recursos	X	X	X	X
Relacionamiento	X	X		

Fuente: Yam y colaboradores, 2004 (7) Con la integración de propuestas organizacionales, especialmente la de Nadler y Tushman, 1997 (8) se construye un diagrama de afinidad que conduce a la selección de variables y relaciones para la selección del modelo como se describe en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de afinidad para la construcción del modelo conceptual



Fuente: Esta figura se ha tomado del documento *Desarrollo de una metodología de evaluación de capacidades de innovación* elaborado por Cristina López G. de la Universidad Nacional de Colombia, (inédito). (9)

Las variables clave se han incorporado en una matriz de relaciones entre *capacidades de innovación* y *dimensiones organizacionales* (Tabla 2), las que se identifican con el apoyo de un cuestionario dirigido a las personas involucradas en la organización en la gestión relacionada con la implementación de la GAI-RN (Anexo 2a).

Las evidencias obtenidas sobre capacidades, se valoran de acuerdo con la propuesta de evaluación de madurez de capacidades BMP (Business Process Management [10]) (Anexo 2b); el Anexo 2b describe las cinco etapas de madurez en un esfuerzo por diferenciar los diferentes niveles de sofisticación de una iniciativa BPM (11).

En la Tabla 3 se resumen, para cada dimensión, los contenidos que identifican en las organizaciones el estado de madurez de sus capacidades de innovación.

Resultado final del ejercicio: matriz de capacidades organizacionales de innovación identificadas

Tabla 2. Matriz de relación entre capacidades de innovación y dimensiones organizaciones									
		Capacidad	Capacidades de innovación (adaptado de Yam y colaboradores, 2004 [7])						
			Capacidad de dirección estratégica	Capacidad de I+D	Capacidad de producción	Capacidad de mercadeo	Capacidad de aprendizaje organizacional	Capacidad de gestión de recursos	Capacidad de relacionamiento
	Dimensión	Descripción	Capacidad para formular e implementar de manera adecuada las estrategias que requiere la organización, incluyendo aquellas estrategias o componentes de las mismas que sean necesarias para construir una organización innovadora	Capacidad para generar ideas; gestionar el portafolio de proyectos de I+D+i; y proteger, valorar, negociar y contratar tecnología	Capacidad para implementar las innovaciones en los procesos productivos	Capacidad para publicitar y realizar el valor de las innovaciones con base en el entendimiento de las necesidades de los grupos de interés y las exigencias de la RSE	Capacidad para gestionar el conocimiento y construir una organización que aprende	Capacidad para identificar, adquirir y asignar apropiadamente los recursos necesarios para innovar	Habilidad para insertarse en los sistemas de innovación de diferente orden (internacional, nacional, regional y sectorial), bajo los criterios definidos por la estrategia empresarial y la RSE
Dimensiones de la Empresa (adaptado de Nadler y Tushman, 1997 [8])	Estrategia y resultados	Lineamientos de política y estrategia. Medición y evaluación de resultados							
	Organización formal	Agrupamiento y estructura formal de relaciones jerárquicas. Cumplimiento de normas técnicas y de gestión. Sistemas de comunicación, coordinación e integración. Ambiente físico.		El modelo matricial se valida a través de un cuestionario que posee preguntas clave en cada una de las entradas de la matriz. El cuestionario indaga por el enfoque, el despliegue, el seguimiento y el mejoramiento para cada capacidad y en cada dimensión, además se cuantifica con la métrica adaptada del CMM (<i>Capability Maturity Model</i>) para el proceso de innovación. Tomar en cuenta: La familia de Normas UNE 166000, de las cuales algunas se han					

		Sistema de selección, rotación, capacitación y evaluación de personal. Esquemas de reconocimiento e incentivo		implementado en Colombia mediante la inserción de las Normas Técnicas Colombianas 5800, 5801 y 5802 de ICONTEC.					
	Organización informal	Estilo de gerencia y prácticas de la administración. Cultura organizacional. Relaciones interpersonales e interdepartamentales. Roles y arreglos de trabajo informales. Normas sociales.							
	Tecnología	Tecnologías de proceso, máquinas y equipos para transformar las entradas en salidas. Herramientas y métodos de trabajo.							
	Personal	Conocimiento, experiencia y habilidades requeridas. Necesidades y preferencias. Expectativas de reconocimiento e incentivo.							

Tabla 3. Matriz de evaluación de madurez de capacidades según tipo de dimensión organizacional

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
Estrategia y resultados. Lineamientos de política y estrategia. Medición y evaluación de resultados	• Acercamientos /aproximaciones/ propuestas <i>ad-hoc</i>, que proponen una estrategia corporativa que se oriente hacia la innovación • Esfuerzos individuales (IT o negocios) • Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidadas y diversas para una propuesta estratégica • Alcance limitado de las iniciativas para la estrategia de innovación que potencian la capacidad • Involucramiento mínimo de empleados en la estrategia de innovación • Poca dependencia en experticia externa para lineamientos estratégicos • Altos niveles de intervenciones manuales y métodos alternativos (rodeos) en el direccionamiento estratégico	• Algunos procesos documentados que muestran el direccionamiento estratégico en relación con la capacidad • Reconocimiento de la importancia de la innovación organizacional para potenciar la capacidad • Mayor involucramiento de ejecutivos y altos directivos en la propuesta estratégica para la innovación • Un propósito principal para explorar la innovación como estrategia • Uso extensivo de modelamiento de procesos simples con mejoras simples aplicables a la construcción de una estrategia corporativa • Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes aplicables a la construcción de la estrategia • Mayor dependencia en experticia externa para la construcción de la estrategia y la obtención de resultados para potenciar la capacidad	• Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del ciclo de vida de la estrategia • Uso de herramientas complejas (Ej.: modelamientos dinámicos, aplicaciones <i>server-based</i> [basadas en el servidor], múltiples usuarios distribuidos) para el desarrollo organizacional que potencie la capacidad • Una combinación de diferentes métodos y herramientas para la construcción y consolidación de planteamientos estratégicos para potenciar la capacidad • Propuestas estratégicas hacia la innovación que nacen en la organización • Un mayor uso de la tecnología para apoyar el desarrollo organizacional (Ej.: disponibilidad de participar con ideas hacia direccionamiento a través de un sitio intranet) • Sesiones de capacitación en formal y comprehensiva para el proceso de construcción de una estrategia innovadora para potenciar la capacidad • Menor dependencia en expertos externos en la construcción de la estratégica	• Una instancia a cargo del despliegue estratégico y asimilación de la estrategia, que vigila el cumplimiento de alcances previstos • Una exploración de métodos y tecnologías de control de implementación de estrategia • Una unión de TI con perspectivas estratégicas (TICs al servicio del cumplimiento de políticas de innovación) • Cargos formales y asignados para la implementación de la estrategia • Métodos y tecnologías ampliamente aceptados para la construcción, implementación y ejecución de la estrategia de innovación • Propósitos de desarrollo estratégico integrados • Orientación a la innovación como un componente obligatorio de la estrategia corporativa • Extensión y consolidación continua de iniciativas estratégicas • Dependencia mínima en expertos externos	• La estrategia de innovación corporativa es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente • Una aproximación en toda la organización al proceso de innovación que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas • Gestión del ciclo de vida completo de la estrategia de innovación • Una instancia a cargo de la consolidación de la estrategia innovadora, que reduce su tamaño a medida que el desarrollo organizacional se convierte en algo inherente a la forma de hacer negocios

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara una del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
ORGANIZACIÓN FORMAL. Agrupamiento y estructura formal de relaciones jerárquicas. Cumplimiento de normas técnicas y de gestión. Sistemas de comunicación, coordinación e integración. Ambiente físico. Sistema de selección, rotación, capacitación y evaluación de personal. Esquemas de reconocimiento e incentivo.	• Acercamientos / aproximaciones / propuestas <i>ad-hoc</i> para el desarrollo organizacional que potencie la capacidad • Esfuerzos individuales para el desarrollo organizacional - Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidadas y diversas para el desarrollo organizacional • Alcance limitado de las iniciativas de innovación organizacional que potencian la capacidad • Involucramiento mínimo de empleados en el desarrollo organizacional • Poca dependencia en experticia externa sobre desarrollo organizacional • Altos niveles de intervenciones manuales y métodos alternativos (rodeos) en la gestión del desarrollo organizacional	• Algunos procesos documentados que muestran el desarrollo organizacional en relación con la capacidad • Reconocimiento de la importancia de la innovación organizacional para potenciar la capacidad • Mayor involucramiento de ejecutivos y altos directivos en el desarrollo organizacional • Un propósito principal para explorar la innovación organizacional • Uso extensivo de modelamiento de procesos simples con mejoras simples aplicables al desarrollo organizacional • Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes aplicables al desarrollo organizacional • Mayor dependencia en experticia externa sobre desarrollo organizacional para potenciar la capacidad	• Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del ciclo de vida del desarrollo organizacional • Uso de herramientas complejas (Ej.: modelamientos dinámicos, aplicaciones <i>server-based</i> [basadas en el servidor], múltiples usuarios distribuidos) para el desarrollo organizacional que potencie la capacidad • Una combinación de diferentes métodos y herramientas de desarrollo organizacional para potenciar la capacidad • Propuestas organizacionales que surgen desde la organización • Un mayor uso de la tecnología para apoyar el desarrollo organizacional (Ej.: disponibilidad de trabajos por proyectos de un sitio intranet) • Sesiones de capacitación formal y comprehensiva para los desarrollos organizacionales utilizados para potenciar la capacidad • Menor dependencia en expertos externos en desarrollo organizacional	• Una instancia a cargo del desarrollo organizacional que vigila el cumplimiento de los estándares establecidos • Una exploración de métodos y tecnologías de control del desarrollo organizacional • Una unión de TI con perspectivas de negocios en desarrollo organizacional (TIC al servicio del desarrollo organizacional) • Cargos formales y asignados para el desarrollo organizacional • Métodos y tecnologías ampliamente aceptados para el desarrollo organizacional • Propósitos de desarrollo organizacional integrados • Orientación a la innovación como un componente obligatorio del desarrollo organizacional • Extensión y consolidación continua de iniciativas de desarrollo organizacional • Dependencia mínima en expertos externos	• El desarrollo organizacional es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente. • Una aproximación en toda la organización al proceso de desarrollo organizacional que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas • Gestión del ciclo de vida completo del desarrollo organizacional • Una instancia a cargo del desarrollo organizacional, que reduce su tamaño a medida que el desarrollo organizacional se convierte en algo inherente a la forma de hacer negocios

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara una del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
Organización informal. Estilo de gerencia y prácticas de la administración Cultura organizacional Relaciones interpersonales e interdepartamentales Roles y arreglos de trabajo informales Normas sociales	• Procesos de selección en la compañía son indiferentes la alineación de la estrategia organizacional con las expectativas personales del empleado. • Esfuerzos individuales por participar en la construcción de mejoras en la organización • No existen espacios para el debate o exponer posiciones • Compartir el conocimiento no es un elemento normativo • La interdisciplinariedad de los equipos no se valora como un elemento substancial para los proyectos • Hay indiferencia frente a los errores • No se contempla la casualidad como una fuente de conocimiento nuevo	Acercamientos /aproximaciones/ propuestas <i>Ad-hoc</i> , que vinculan la estrategia organizacional con las expectativas personales del empleado • Participar en las construcción de mejoras está abierto para todos aquellos que deseen hacerlo • Los espacios para el debate o exponer posiciones son esporádicos • Compartir el conocimiento es considerado una buena práctica • La interdisciplinariedad de los equipos se considera solo cuando es necesario • Ocasionalmente se busca la causa paliativa de los errores • Ante un elemento casual de nuevo conocimiento se le estudia la viabilidad de convertirlo en un proyecto	• La alineación de la estrategia organizacional con las expectativas personales del empleado son consideradas como necesarias para un mejor desempeño laboral • Participar en la construcción de mejoras en un proceso que involucra a todo el personal que sea necesario • Los espacios para el debate o exponer posiciones son una práctica común en la organización, aunque no estén reglamentados • El conocimiento se participa porque es una necesidad compartida • El trabajo en equipo se hace buscando la interdisciplinariedad que complementa saberes • Proactividad de los empelados para la solución de los errores • Ante un elemento casual de nuevo conocimiento, se tiene como política formular una propuesta de implementación para que sea analizada por los directivos	• Las expectativas personales de los empleados alimentan la estrategia organizacional • La mejora continua es un principio corporativo, los empelados lo asumen como su quehacer • El debate y la exposición de opiniones son valorados como elementos que aportan a la innovación al interior de la organización • Los empelados son autónomos para compartir información y conocimientos que será útil para otros en la organización • La conformación de equipos multidisciplinarios se genera por iniciativa propia de los empelados • Se hacen construcciones colectivas para la solución de los errores • Ante un elemento casual de nuevo conocimiento, los empleados gozan de autonomía y recursos para presentar la propuesta ante las directivas	• Para los empleados la estrategia corporativa se complementa con su proyecto de vida • Las intervenciones de los empleados son fuentes de mejora y viceversa • El debate y la exposición de opiniones son prácticas comunes en la organización si se trata de generar ideas • Los empelados comparten conocimientos e información que generan realimentación a los procesos de innovación en la organización • Adquirir competencias nuevas al interior es una práctica en la organización que se genera a partir de los equipos interdisciplinarios • Se socializan las soluciones • Se promueve la causalidad como elemento de nuevo conocimiento

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara una del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
TECNOLOGÍA. Tecnologías de proceso, máquinas y equipos para transformar las entradas en salidas Herramientas y métodos de trabajo	• Acercamientos / aproximaciones / propuestas <i>ad-hoc</i> para gestionar y aplicar las tecnologías que potencien la capacidad • Esfuerzos individuales para la gestión y aplicación de tecnología • Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidadas y diversas para la gestión y aplicación de tecnología • Alcance limitado de las iniciativas de innovación de las tecnologías que potencian la capacidad • Involucramiento mínimo de empleados en la gestión y utilización de tecnologías • Poca dependencia en experticia externa sobre las tecnologías utilizables en la potenciación de la capacidad • Altos niveles de intervenciones manuales y métodos alternativos (rodeos) para explorar tecnologías	• Algunos procesos documentados que muestran la gestión y aplicación de tecnologías para potenciar la capacidad • Reconocimiento de la importancia de la innovación de las tecnologías que potencian la capacidad • Mayor involucramiento de ejecutivos y altos directivos en la gestión y aplicación de tecnologías • Un propósito principal para explorar la innovación de las tecnologías • Uso extensivo de modelamiento de procesos simples con mejoras simples aplicables a la gestión y aplicación de tecnologías • Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes aplicables a la gestión y aplicación de tecnologías • Mayor dependencia en experticia externa sobre las tecnologías utilizables en la potenciación de la capacidad	• Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del ciclo de vida del Sistema de Gestión de Innovación • Uso de herramientas complejas (Ej.: modelamientos dinámicos, aplicaciones <i>server-based</i> [basadas en el servidor], múltiples usuarios distribuidos) para la gestión y aplicación de las tecnologías para potenciar la capacidad • Algunos desarrollos propios de tecnologías. • Una combinación de diferentes métodos y herramientas de gestión de la tecnología para potenciar la capacidad • Un mayor uso de la tecnología para llevar y desplegar el proceso y sus procedimientos (Ej.: disponibilidad de diseños de procesos a través de un sitio intranet) • Sesiones de capacitación formal y comprehensiva para la innovación de las tecnologías utilizadas para potenciar la capacidad • Menor dependencia en expertos externos en las tecnologías utilizadas	• Una instancia a cargo de la gestión de tecnología que vigila el cumplimiento de los estándares establecidos para las tecnologías. • Una exploración de métodos y tecnologías de control de la gestión y aplicación de la tecnología • Una unión de TI con perspectivas de negocios en gestión de tecnología (TIC al servicio de la gestión de tecnología) • Cargos formales y asignados para la de gestión de tecnología • Métodos y tecnologías ampliamente aceptados • Propósitos de gestión de tecnología integrados • Orientación a la innovación como un componente obligatorio de la gestión de tecnología • Extensión y consolidación continua de iniciativas de gestión de tecnología • Dependencia mínima en expertos externos	• La gestión de tecnología es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente • Gestión dinámica del cambio y de riesgos • Una aproximación en toda la organización al proceso de gestión de tecnología que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas • Gestión del ciclo de vida completo de la gestión de tecnología • Una instancia a cargo de la gestión de tecnología que reduce su tamaño a medida que la gestión de tecnología orientada se convierte en algo inherente a la forma de hacer negocios

Dimensión	1. Inicial. La organización no fomenta prácticas hacia la innovación o las tiene muy incipientes	2. Repetible. Más allá de las primeras experiencias se nota un comienzo y acumulación de capacidad, ya hay personas que se inclinan hacia prácticas que promueven la innovación con una perspectiva más o menos clara una del proceso en cuestión	3. Definido. Mayor impulso en la búsqueda hacia el desarrollo de la capacidad, además de realizarlo de una manera consciente aumentando el número de personas que miran a la organización desde una perspectiva hacia la innovación	4. Gestionado. Actitudes que promueven la innovación son firmemente arraigadas en la composición estratégica de la organización	5. Optimizado. Disfruta los beneficios de tener Sistema de Gestión de Innovación firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización
PERSONAL. Conocimiento, experiencia y habilidades requeridas Necesidades y preferenciasExpectativas de reconocimiento e incentivo	• Acercamientos/ aproximaciones/ propuestas <i>ad-hoc</i> para la gestión del recurso humano • Esfuerzos individuales en la gestión de personal • Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidados y diversas, para la administración del personal • Alcance limitado de las iniciativas del personal para la innovación • Involucramiento mínimo de empleados para la gestión del personal • Poca dependencia en experticia externa	• Algunos procesos de gestión de recurso humano documentados • Reconocimiento de la importancia del recurso humano para la innovación • Mayor involucramiento de ejecutivos y altos directivos para la gestión del personal • Un propósito principal para explorar la innovación, a través de la gestión del personal • Uso extensivo de modelamiento de procesos simples con mejoras simples aplicables a la gestión del personal • Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes a la gestión del personal • Mayor dependencia en experticia externa	• Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del ciclo de vida del Sistema de Gestión de Innovación • Aplicación a formación de alto nivel • Una combinación de diferentes métodos y herramientas. (<i>coaching</i>, entrenamiento) • Un mayor uso de la tecnología para llevar y desplegar el proceso y sus procedimientos (Ej.: disponibilidad de diseños de perfiles a través de un sitio intranet) • Sesiones de capacitación formal y comprehensiva para el personal, para potenciar las capacidades • Menor dependencia en expertos externos para la gestión del personal	• Una instancia a cargo del seguimiento al cumplimiento de los estándares establecidos para la gestión del personal hacia la innovación • Una exploración de métodos y tecnologías para la gestión de las competencias • Una unión de TI con perspectivas de negocios en gestión del personal (TIC al servicio de la gestión de tecnología) • Cargos formales y asignados para la de Gestión de innovación • Métodos y tecnologías ampliamente aceptados • Propósitos integrados de Gestión del personal • Orientación en innovación como un componente obligatorio de la gestión del personal • Extensión y consolidación continua de iniciativas de gestión del personal • Dependencia mínima en expertos externos	• La Gestión del personal es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente • Una aproximación en toda la organización al proceso de gestión del personal que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas • Gestión del ciclo de vida de la Gestión del personal • Una instancia a cargo de la Gestión de personal que reduce su tamaño a medida que esta está orientada se convierte en algo inherente a la forma de hacer negocios

Anexo 2a. Guía de entrevista para identificación de capacidades de innovación

Cuestionario guía para entrevistas

Ficha técnica de la empresa

Identificación corporativa

Nombre de la empresa o razón social	
NIT	
Dirección	
Municipio	
Teléfono	
Fax	
Correo electrónico corporativo	

Identificación del representante legal

Nombre	
Dirección	
Municipio	
Teléfono	
Fax	
Correo electrónico corporativo	

Identificación de la persona de contacto para el proceso

Nombre	
Dirección	
Municipio	
Teléfono	
Fax	
Correo electrónico corporativo	

Tamaño de la empresa

Tamaño	Activos totales	Número de trabajadores	
Grande	Mayor que 30 000 SMMLV	Más que 200	
Mediana	Entre 5 001 a 30 000 SMMLV	Entre 51 y 200	
Pequeña	Entre 501 a 5 000 SMMLV	Entre 11 y 50	
Micro	Inferior a 500 SMMLV	Hasta 10	

Alcance del mercado

Nacional		Regional		Internacional	
----------	--	----------	--	---------------	--

Relación de certificaciones y reconocimientos obtenidos

Salud ocupacional y seguridad industrial	
Medio ambiente	
Disposiciones de producto	
Disposiciones financieras	
De calidad	
De responsabilidad social empresarial	
Otras	

Cuestionario

Dimensión	Capacidad de dirección estratégica
Estrategia y resultados	¿Hay claridad en la definición de estrategias innovadoras? ¿Hay un proceso estructurado de establecimiento de estrategias innovadoras? ¿Hay resultados positivos de estrategias innovadoras?
Organización formal	¿Cuál es el esquema de despliegue de estrategias a todos los niveles de la organización? ¿Cómo la estructura actual soporta el desarrollo de la planeación estratégica? ¿Qué dependencias están involucradas formalmente en la formulación y despliegue de la estrategia de innovación?
Organización informal	¿Cuáles son los valores que la organización viene posicionando que facilitan la innovación? ¿Qué hace la dirección para incentivar el desarrollo de productos e innovación con el personal? ¿Cómo las estrategias de innovación han permeado la cultura organizacional? ¿Cuál es el nivel de compromiso de los distintos niveles de la organización con las estrategias de innovación?
Tecnología	¿Con qué tecnología se cuenta para hacer el análisis estratégico? ¿Cómo se implementa esta tecnología? ¿Qué resultados se han obtenido de esta implementación de tecnología?
Personal	¿Cuál es el enfoque sobre la participación de las personas en el direccionamiento de la organización? ¿Cómo participan las personas en el direccionamiento estratégico de la empresa? Y ¿Qué resultados se tienen? Tipo de liderazgo que revela la alta dirección de la empresa Formación, experiencia de quienes definen la estrategia

Dimensión	Capacidad de I+D
Estrategia y resultados	¿Existen estrategias claras de I+D en la organización? ¿Cuáles son? ¿Cuál es el nivel de implementación? ¿Cuáles son los resultados más importantes de esta estrategia?
Organización formal	¿Está formalmente constituida el área de I+D (o similar)? ¿Cuál es su misión? ¿Hay un plan de desarrollo estructurado? ¿Hay instancias formales de coordinación? ¿Cuál es su composición y qué tipo de decisiones toman? ¿Cómo funcionan los esquemas institucionales de reconocimiento y motivación de la creatividad, la inventiva y la innovación?
Organización informal	¿Cómo reciben los jefes las propuestas e iniciativas de los empleados y trabajadores? ¿Qué sucede cuando una iniciativa fracasa? Ejemplos ¿Qué comportamientos de los jefes evidencian su compromiso con la I+D+i? ¿Cómo participan las personas de otras áreas en los proyectos de I+D+i?
Tecnología	¿Qué espacios, equipos y herramientas destina la organización para la I+D+i? ¿Qué servicios tecnológicos de otras instituciones utiliza la organización regularmente para apoyar sus proyectos de I+D+i?
Personal	¿Cuál es la dedicación, la formación y la experiencia del personal vinculado a la I+D+i? ¿Qué solicitudes hay de apoyo a programas de formación y capacitación para la I+D+i por parte del personal? ¿Qué apoyos efectivos se han concedido?

Dimensión	Capacidad de producción
Estrategia y resultados	¿Existe una estrategia en producción para abordar los nuevos proyectos? ¿Cuál es? ¿Cuál es el proceso? ¿Qué se maneja en producción para ubicar un producto en el mercado? ¿Cuáles productos y/o procesos han desarrollado en los últimos tres años?
Organización formal	¿Cuál es el nivel de participación de los niveles de operación en el diseño de mejoras en los procesos productivos? ¿Cómo participan las personas en las mejoras de procesos y de productos? ¿Cuáles resultados se tienen en este aspecto? Abordar tiempos de respuesta
Organización informal	¿Cuáles son los espacios que se manejan en el proceso productivo para desarrollar la innovación? ¿Cómo se relacionan los operarios y empleados en el análisis de nuevos desarrollos y mejoras ¿Cuántas sugerencias por persona han generado en los últimos años?

Tecnología	¿Cuál es la relación de la producción y la tecnología en el aseguramiento de la calidad de los productos? ¿Cómo asegura la tecnología la calidad de fabricación de los productos actuales? ¿Qué resultados se presentan en el aseguramiento de la calidad?
Personal	¿Cuál es el enfoque sobre la participación de las personas en el proceso de diseño de procesos? ¿Cómo participan las personas en el diseño o mejoramiento de procesos de la empresa? ¿Qué resultados se tienen?

Dimensión	Capacidad de mercadeo
Estrategia y resultados	¿Cuál es la estrategia de mercadeo para desdoblar las necesidades de los clientes? ¿Cómo se implementa en la práctica? Enumere ejemplos de casos desarrollados en los últimos años
Organización formal	¿Cuál es la estructura actual que se tiene para el conocimiento de las necesidades del cliente? ¿Cómo participan las personas de mercadeo y ventas en el diseño de los nuevos productos? ¿Qué resultados se han integrado a los productos desde esta área?
Organización informal	¿La orientación al cliente cómo permea la cultura organizacional? ¿Cómo participa el personal de la organización en el conocimiento de los problemas o sugerencias de los clientes? Mencione aspectos relevantes de la cultura de enfoque al cliente que han sucedido en los últimos años
Tecnología	¿Con qué tecnología se cuenta para hacer el análisis de mercados? ¿Cómo se implementa esta tecnología? ¿Qué resultados se han obtenido de esta implementación de tecnología?
Personal	¿Cuál es el enfoque sobre la participación de las personas en el manejo de quejas y reclamos? ¿Las personas cómo apoyan las soluciones con las quejas o sugerencias del cliente? ¿Qué resultados se tienen?

Dimensión	Capacidad de aprendizaje organizacional
Estrategia y resultados	¿Cuál es el enfoque en el manejo del conocimiento en la organización? ¿Cómo genera la organización espacios de construcción de conocimiento en el día a día? Enumere algunos casos de procesos de aprendizaje organizacional
Organización formal	¿Cuál es el enfoque en la gestión del conocimiento de la organización? ¿Cómo se implementa la gestión del conocimiento en la empresa? ¿Cuáles son los resultados de la gestión del conocimiento?
Organización informal	¿Cuál es el método con el que las personas de mercadeo abordan a los clientes? ¿Cómo aprenden las personas del área de las experiencias y cómo las

	integran a la organización? ¿Cuáles son las lecciones aprendidas en este proceso?
Tecnología	¿Con qué sistemas de información cuenta la organización para capturar los hechos y los datos del día a día? ¿Cómo se integran y relacionan estos hechos y datos? ¿Qué resultados se han obtenido en la generación de conocimiento?
Personal	¿Cuál es el enfoque de competencias para el manejo de responsabilidades en los cargos de la organización? ¿Cuáles son las competencias que se tienen para cada uno de los cargos? ¿Cuáles son los resultados en cuanto a nivelación de competencias en la organización?

Dimensión	Capacidad de gestión de recursos
Estrategia y resultados	¿Cuál es el enfoque actual en la manera como se distribuyen los recursos? ¿Cuáles son las políticas para la consecución de recursos? ¿Cuáles son las estrategias de innovación que se manejan hoy?
Organización formal	¿Cuáles son los roles y las responsabilidades en la consecución de recursos del equipo? ¿Cómo se desarrolla hoy el proceso de gestión de recursos? ¿Cuáles son los resultados obtenidos a la fecha?
Organización informal	¿Cuáles son los acuerdos entre las áreas para el desarrollo de proyectos de conjuntos de innovación? ¿Cómo se desarrollan estos acuerdos? ¿Qué resultados se han presentado?
Tecnología	¿Cuál es el pensamiento que se tiene con la consecución de tecnología de vanguardia? ¿La organización cómo hace vigilancia tecnológica? ¿Qué resultados ha obtenido en este proceso?
Personal	¿Cuál es el enfoque para la formación de grupos interfuncionales en la solución de problemas? ¿Cómo aportan las personas de los diferentes cargos al desarrollo de proyectos? ¿Qué resultados se tienen en la formación de dichos grupos?

Dimensión	Capacidad de relacionamiento
Estrategia y resultados	¿Cuál es el enfoque de relacionamiento con las organizaciones claves de vanguardia? ¿Cómo se implementa este enfoque? ¿Qué alianzas se han desarrollado en los últimos años con organizaciones claves?
Organización formal	¿Qué acuerdos se tienen pactados con organizaciones líder en temas de innovación? ¿Cómo se desarrollan estos acuerdos? ¿Qué resultados se tienen de estos acuerdos?
Organización informal	¿Cuál es el esquema de comunicación actual con las instituciones externas?

	¿Cómo operan hoy las relaciones con los sistemas de innovación? ¿En qué congresos o foros ha participado en los últimos años?
Tecnología	¿Cuál es el concepto que se tiene de <i>benchmarking</i>? ¿Cómo se implementan esquemas de referenciación tecnológica en la organización? ¿Qué resultados se han obtenido en estos procesos?
Personal	¿Cómo participan las personas en el acercamiento a otras organizaciones? ¿Cómo se desarrollan estas competencias de relacionamiento en las personas? ¿Qué resultados se han obtenido en esta formación y relacionamiento externo?

Anexo 2b. Niveles de madurez del BPM

Etapas 1: inicial

Una organización con una madurez BPM en la etapa 1, no tiene esfuerzos BPM, o los tiene muy poco coordinados y muy poco estructurados. Dicha organización típicamente puede presentar una combinación de las siguientes características:

- Acercamientos/aproximaciones/propuestas *ad-hoc*
- Esfuerzos individuales (TI o negocios)
- Técnicas, herramientas y aproximaciones metodológicas no consolidados y diversas
- Alcance limitado de las iniciativas BPM
- Participación mínima de empleados
- Poca dependencia en habilidades BPM externas
- Altos niveles de intervenciones manuales y métodos alternativos (rodeos)

Etapas 2: repetible

Una organización con una madurez BPM en la etapa 2 habrá progresado más allá de las primeras experiencias BPM y estará empezando a acumular capacidad BPM e incrementando el número de personas que miran la organización con una perspectiva de procesos. Dicha organización típicamente puede presentar una combinación de las siguientes características:

- Los primeros procesos documentados
- Reconocimiento de la importancia del BPM
- Mayor participación de ejecutivos y altos directivos
- Un objetivo principal para explorar BPM
- Uso extensivo de modelamientos de procesos simples con repositorios simples
- Los primeros ensayos con una metodología estructurada y estándares comunes

Etapas 3: definido

Una organización con una madurez BPM en la etapa 3 experimentará un mayor impulso en su búsqueda hacia el desarrollo de capacidad BPM y de aumentar el número de personas que miran la organización

desde una perspectiva de proceso. Dicha organización puede típicamente presentar una combinación de las siguientes características:

- Un enfoque hacia la administración de las primeras fases del tipo de vida del proceso
- Uso de herramientas complejas (Ej.: modelamientos dinámicos, aplicaciones *server-based*, múltiples usuarios distribuidos)
- Una combinación de diferentes métodos y herramientas de gestión de procesos (Ej.: re-diseño de procesos, gestión de *workflow* y gestión de riesgos basados en procesos)
- Un mayor uso de la tecnología para llevar y comunicar BPM (Ej.: disponibilidad de diseños de procesos a través de un sitio intranet)
- Sesiones de capacitación en BPM formales y comprehensiva
- Menor dependencia en expertos externos

Etapas 4: gestionado

Una organización con una madurez BPM en la etapa 4, disfrutará los beneficios de tener BPM firmemente radicado en la composición estratégica de la organización. Dicha organización puede típicamente presentar una combinación de las siguientes características:

- Un centro de excelencia en gestión de procesos que vigila los estándares establecidos
- Una exploración de métodos y tecnologías de control de procesos de negocios
- Una unión de TI con perspectivas de negocios en gestión de procesos (Ej.: gestión de *workflow* y costos basados en actividades)
- Cargos de gestión de procesos formales y designados
- Métodos y tecnologías ampliamente aceptados
- Objetivos de gestión de procesos integrados
- Orientación en procesos como un componente obligatorio de proyectos
- Extensión y consolidación continua de iniciativas de gestión de procesos
- Dependencia mínima en expertos externos

Etapas 5: optimizado

Una organización con una madurez BPM en la etapa 5 disfrutará los beneficios de tener BPM firmemente arraigado como parte esencial de la gestión estratégica y operacional dentro de la organización. Dicha organización puede típicamente presentar una combinación de las siguientes características:

- La gestión de procesos es parte de las actividades, responsabilidades y medidas de desempeño del gerente
- Una unión de TI con perspectivas de negocios en gestión de procesos (Ej.: gestión de *workflow* y costos basados en actividades)
- Métodos y tecnologías ampliamente usadas y aceptadas
- Una aproximación en toda la organización al proceso de gestión de negocios que incorpora clientes, proveedores, distribuidores y partes interesadas
- Gestión del ciclo de vida de procesos de negocios establecidos
- Un centro de excelencia en gestión de procesos que reduce su tamaño a medida que la gestión de procesos se torna simplemente en la manera de conducir los negocios

4. Referencias

1. Teece DJ, Pisano G, Shuen A. Dynamic capabilities and strategic management. *Strateg Manag J.* 1997;18:509-33.
2. Galunic DC, Eisenhardt KM. Architectural innovation and modular corporate forms. *Acad Manag J.* 2001;44:1229-49.
3. Zott C. Dynamic capabilities and the emergence of intraindustry differential firm performance: insights from a simulation study. *Strateg Manag J.* 2003;24:97-125.
4. Adler PS, Goldoftas B, Levine DI. Flexibility versus efficiency? A case study of model changeovers in the Toyota productions system. *Organiz Sci.* 1999;10: 43-68.
5. Zahra SA, Nielsen AP. Sources of capabilities, integration and technology commercialization. *Strateg Manag J.* 2002;23:377-98.
6. Baden-Fuller C, Volberda HW. Strategic renewal: How large complex organizations prepare for the future. *Internat Stud Manag Organizat.* 1997;27:95-120.
7. Yam RC, Guan M, Pun JC, et al. An audit of technological innovation capabilities in Chinese firms: some empirical findings in Beijing, China. *Res Policy.* 2004;33:1123-40.
8. Nadler DA, Tushman ML. *The power of organization architecture.* Oxford: Oxford University Press; 1997.
9. López C. *Desarrollo de una metodología de evaluación de capacidades de innovación.* Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; inédito.
10. Jeston J, Nelis J. *Business Process Management: Practical Guidelines to Successful Implementations.* Oxford: Butterworth-Heinemann; 2006.
11. Cuevas G. *Una Guía del CMM. Para comprender el modelo de madurez de capacidad del software.* Traducción del Inglés "A Guide to the CMM" de Kenneth M. Dymond [internet]. 1998 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Modelo_de_Capacidad_y_Madurez

Bibliografía complementaria

- Benítez M. Los factores que asfixian o instigan las innovaciones en las organizaciones [internet]. 2006 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en:
[http://www.wikilearning.com/monografia/innovacion_en_las_organizaciones-
los_factores_que_asfixian_o_instigan_las_innovaciones_en_las_organizaciones/9665-1](http://www.wikilearning.com/monografia/innovacion_en_las_organizaciones-los_factores_que_asfixian_o_instigan_las_innovaciones_en_las_organizaciones/9665-1)
- Calantone R, Cavusgil T, Zhao Y. Learning orientation, firm innovation capability, and firm performance. *Industrial Marketing Management*. 2002;31:515-24.
- Campbell AJ. Creating customer knowledge competence: Managing customer relationship management programs strategically. *Industrial Marketing Management*. 2003;32:375-83.
- Cárdenas MA. Aplicaciones del Análisis de Sistemas. México: Compañía Editorial Continental S.A.; 1976.
- Charitou CD, Markides CC. Responses to disruptive strategic innovation. *MIT Sloan Management Review*. 2003; 44:55-63.
- Christensen CM. Making strategy: Learning by doing. *Harvard Business Review*. 1997;75:141-56.
- Cohen WM, Levinthal DA. Absorptive capacity: a new perspective on learning and motivation. *Administrative Science Quarterly*. 1990;35:128-52.
- República de Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), Departamento Nacional de Planeación (DNP), et al. Segunda Encuesta de Desarrollo e Innovación Tecnológica (EDIT II). Innovación y Desarrollo Tecnológico en la Industria Manufacturera Colombia 2003-2004. Bogotá: DANE; 2005.
- República de Colombia. Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología “Francisco José de Caldas”. Política Nacional de Fomento a la Investigación y la Innovación “Colombia Siembra Futuro”. Bogotá: Colciencias; 2008.
- República de Colombia, Corporación Calidad. Premio Colombiano a la Calidad en la Gestión Modelo de Excelencia en la Gestión para Organizaciones de Clase Mundial. Guía para las Organizaciones. Bogotá: Corporación Calidad; 2008.
- Competinova Modelo Integral para la Gestión de la Innovación [internet]. 2007 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.competinova.net/>
- Correa C. desarrollo e implementación de un modelo de gestión de la I+D+I para las empresas constructoras basado en la norma UNE 166002. Universidad Politécnica de Valencia, Tesis doctoral, 2009.
- COTEC. Club Excelencia en Gestión “Marco de referencia de innovación”. Madrid: COTEC; 2006.
- Damanpour F, Gopalakrishnan S. The dynamics of the adoption of product and process innovations in organizations. *Journal Management Studies*. 2001;38:45-65.
- Duran O, Aguilo J. Selección de máquinas de control numérico usando Fuzzy AHP. *Espacios*. 2006;27:75-89.

- EUROSTAD y OCDE. Manual de Oslo. Guía para la recogida e interpretación de los datos de innovación. 3ra ed. Oslo: Eurostat; 2005.
- Gobierno de España. Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR). Manual de Normas UNE Serie Calidad y Gestión. Gestión de I+D+i. Madrid: AENOR; 2005.
- Galbraith JR. Designing the innovating organization. *Organizational Dynamics*. Winter. 1982;10:5-25.
- García VJ, Lloréns FJ, Verdu AJ. Influence of personal mastery on organizational performance through organizational learning and innovation in large firms and SMEs. *Technovation*. 2007;27:547-68.
- García M. Diagrama de Afinidad [internet]. s. f. [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/madurga/d-i-a-g-r-a-m-a-d-e-a-f-i-n-i-d-a-d>.
- González R. La innovación en la gestión empresarial. Blog de Raúl González Zorrilla [internet]. [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://gonzalez-zorrilla.blogspot.com/2006/05/la-innovacin-en-la-gestin-empresarial.html>.
- Govindarajan V, Gupta AK. Strategic innovation: A conceptual roadmap. *Business Horizons*. 2001;44:3-12.
- Govindarajan V, Trimble C. Organizational DNA for strategic innovation. *California Management Review*. 2005;47:47-76.
- Illgen J, Gledhill D. 21st Century Verification and Validation Techniques for Synthetic Training Models and Simulations. Illgen Simulation Technologies, Inc. [internet]. [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: http://www.mors.org/meetings/test_eval/presentations/Plenary_Illgen.Gledhill.pdf
- Iberdrola. Política de Innovación [internet]. 2011 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.iberdrola.es/webibd/corporativa/iberdrola?IDPAG=ESWEBCONPOLRESINNOVACION&codCache=12320493456968107>.
- Lozano C. La inteligencia Competitiva. Conferencia. Leganés-Madrid [internet]. Noviembre 2007 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: http://www.madrimasd.org/Inteligencia-Competitiva/documentos/Carlos_Lozano-IBERDROLA.pdf
- Markides C. Strategic innovation in established companies. *Sloan Management Review*. 1998;39:31-42.
- Matos RN. Cómo surgen las características que distinguen a las organizaciones innovadoras. Documentos de Trabajo No. 19. Lima: Universidad ESAN; 2007.
- Midttun A, Granda G. Innovación y responsabilidad social empresarial. *Revista Corporate Governance*. Emerald Group Publishing Limited. 2007;7.
- Mulet J, Montejo MJ. La responsabilidad corporativa, una propuesta para un entorno empresarial más eficiente y socialmente comprometido. Madrid: Fundación de Estudios Financieros; 2006.
- Nadler DA, Tushman ML. Strategic Organization Design. Concepts, tools & processes. Scott, Foresman and Co., Glenview. 1998.
- Nonaka I, Takeuchi H. The Knowledge Creating Company. New York, Oxford: University Press; 1995.

- OCDE. Manual de Frascati. España: Edición en español de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT); 2003.
- Pitt M, Clarke K. Competing on competence: a knowledge perspective on the management of strategic innovation. *Technology Analysis & Management*. 1999;1:301-16.
- Revista Dinero. Competitividad primer informe [internet]. Diciembre 7 de 2007 [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: http://www.dinero.com/wf_InfoArticulo.aspx?idArt=42310.
- Schumpeter J. Capitalismo, Socialismo y Democracia . México: Aguilar; 1942.
- Schumpeter JA. Teoría del desenvolvimiento económico. México: Fondo de Cultura Económica; 1957.
- Schein EH. Innovative cultures and organizations. En: Allen TJ, Scott MS. Information technology and the corporation of the 1990's: Research studies. Nueva York: Oxford University Press; 1994. p. 125-46.
- Sher PJ, Yang PY. The effects of innovative capabilities and R&D clustering on firm performance: the evidence of Taiwan's semiconductor industry. *Technovation*. 2005;25:33-43.
- Tushman ML, Nadler DA. Organizing for Innovation. *California Management Review*. 1986;28.
- Tushman ML, O'Reilly III CA. Innovación. México: Prentice Hall; 1998.
- Tushman ML, Anderson P, O'Reilly C. Technological Cycles, Innovation Streams and Ambidextrous Organizations: Organizational Renewal Through Innovation Streams and Strategic Change. En: Tushman ML, Anderson P. Managing Strategic Innovation and Change. Oxford: University Press; 1997.
- Wang C, Lu I, Chen C. Technovation [internet]. 2007. [citado: 15 de mayo de 2012]. Disponible en: www.elsevier.com/locate/technovation Evaluating firm technological innovation capability under uncertainty.
- Wolfe RA. Organizational innovation: Review, critique, and suggested research directions. *Journal of Management Studies*. 1994;31:405-31.

Tablero de indicadores estratégicos

Perspectiva	Compromiso	Nombre del indicador	Operacionalización	Unidad de medida	Frecuencia de análisis	Estándar	Meta		Fuente	Responsable del dato	Observaciones
							Mínimo	Máximo			
1. Cliente (25 %)	Satisfacción del cliente	Satisfacción de clientes de procesos asistenciales en los que se aplican la GAI-RN	Número de encuestas de satisfacción por el uso de GAI-RN a profesionales * 100 / Número total de profesionales	Proporción	Semestral	100%	80%	100%	Oficina de Planeación y Calidad	Dirección científica	
2. Crecimiento y aprendizaje (25 %)	Incentivos	Realización de Jornadas de Innovation jam de GAI-RN	Número de Jornadas de Innovación realizadas para difusión de la GAI-RN * 100 / Número de Jornadas de Innovación programadas	Proporción	Anual	1	1	1	Oficina de Planeación y Calidad	Dirección científica	
3. Clínica (50%)	Producción	Logros asistenciales y clínicos alcanzados con el uso de la GAI-RN.	Número de casos detectados de SDR con tratamientos iniciados y diagnosticados a partir de criterios clínicos y epidemiológicos / Número total de casos detectados de SDR * 100 en el período	Proporción	Trimestral	100%	95%	100%	Historia clínica	Médico tratante	
			Número total de pacientes RN con SDR con tratamiento preventivo / Número total de pacientes RN con SDR * 100 en el período	Proporción	Trimestral	100%	95%	100%	Historia clínica	Médico tratante	
			Número total de pacientes RN con SDR que presentan episodios con desenlaces críticos y recibieron tratamiento preventivo / Total de pacientes RN con SDR que recibieron tratamiento preventivo. *100	Proporción	Trimestral	1%	0%	1%	Historia clínica	Médico tratante	
			Número total de pacientes RN con SDR que requirieron retratamiento / Total de pacientes con SDR en RN que recibieron tratamiento preventivo. *100	Proporción	Trimestral	1%	0%	1%	Historia clínica	Médico tratante	
			Número total de niños RN con presencia de SALAM / Número total de RN en el período * 1000	Tasa * 1000	Trimestral	1%	0%	1%	Historia clínica	Médico tratante	
	Calidad	Intervención sobre eventos adversos atribuibles a la aplicación de la GAI-RN.	Número de eventos adversos atribuibles al tratamiento de niños RN con Dx. SDR (haciendo uso de la GAI-EDA) * 100 / Número total de eventos adversos en el tratamiento de niños con Dx. de SDR.	Proporción	Mensual	0	0	0	Historia clínica	Médico tratante	
		Participación en los procesos de Acreditación Institucional	Número de evaluaciones de la adherencia a la GAI-RN realizadas * 100 / Número de evaluaciones de adherencia programadas	Proporción	Trimestral	4	2	4	Comité Seguridad del Paciente	Dirección científica	

Ficha técnica de indicador

Proporción de tratamientos iniciados en pacientes con SDR

Datos corporativos	Código	
	Nombre	
Objetivo del indicador	Identificar la especificidad de los criterios clínicos y epidemiológicos para el diagnóstico de SDR	
Responsables	Captura	Médico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
Atributo(s) de calidad	Eficiencia y oportunidad	
Fórmula de cálculo	Número de casos detectados de SDR con tratamientos iniciados y diagnosticados a partir de criterios clínicos y epidemiológicos ----- -- Número total de casos detectados de SDR	
Unidad de medición	Porcentual	
Interpretación	Mide la eficiencia y oportunidad de las actividades preventivas realizadas en pacientes con SDR en un período dado	
Línea de base	Valor	> 95 %
	Fecha	
Meta prevista	Valor	100 %
	Fecha	
Fuente de los datos	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
Metodología de recopilación de la información	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
Periodicidad	Mensual	
Nivel de desagregación	No aplica	
Referencia bibliográfica		

Ficha técnica de indicador

Proporción de pacientes con SDR con tratamientos preventivos

Datos corporativos	Código	
	Nombre	
Objetivo del indicador	Identificar la especificidad de los tratamientos preventivos en los RN con SDR.	
Responsables	Captura	Médico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
Atributo(s) de calidad	Eficiencia y oportunidad y efectividad	
Fórmula de cálculo	Número total de pacientes con SDR en RN con tratamiento preventivo ----- Número Total de Pacientes con SDR en RN	
Unidad de medición	Porcentual	
Interpretación	Mide la eficiencia, oportunidad y efectividad de las actividades preventivas realizadas en pacientes con SDR a los cuales les fueron aplicados tratamientos preventivos en un período dado	
Línea de base	Valor	> 95%
	Fecha	
Meta prevista	Valor	100%
	Fecha	
Fuente de los datos	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
Metodología de recopilación de la información	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
Periodicidad	Mensual	
Nivel de desagregación	Surfactante profiláctico, CPAP solo como CPAP + surfactante en recién nacidos menores de 30 semanas de gestación, INSURE (CPAP nasal-intubación-surfactante-extubación-CPAP nasal), ventilación con NIPPV, dexametasona IV	
Referencia bibliográfica		

Ficha técnica de indicador

Proporción de desenlaces críticos en pacientes con SDR que reciben tratamientos preventivos

Datos corporativos	Código	
	Nombre	
Objetivo del indicador	Identificar la especificidad del tratamiento preventivo con RN con SDR con desenlaces críticos	
Responsables	Captura	Médico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
Atributo(s) de calidad	Eficiencia y efectividad	
Fórmula de cálculo	Número total de pacientes con SDR en RN que presentan episodios con desenlaces críticos y recibieron tratamiento preventivo ----- -- Número total de pacientes con SDR en RN que reciben tratamiento preventivo	
Unidad de medición	Porcentual	
Interpretación	Mide la eficiencia y efectividad de los tratamientos preventivos realizados en pacientes con SDR en un período dado	
Línea de base	Valor	< 1%
	Fecha	
Meta prevista	Valor	0%
	Fecha	
Fuente de los datos	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
Metodología de recopilación de la información	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
Periodicidad	Mensual	
Nivel de desagregación	Por tipo de tratamiento preventivo	
Referencia bibliográfica		

Ficha técnica de indicador

Índice de pacientes con SDR que reciben retratamientos

Datos corporativos	Código	
	Nombre	
Objetivo del indicador	Identificar la especificidad de los tratamientos preventivos en RN con SDR	
Responsables	Captura	Medico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
Atributo(s) de calidad	Eficiencia y efectividad	
Fórmula de cálculo	Número total de pacientes con SDR en RN que requirieron retratamiento ----- ---- Número total de pacientes con SDR en RN que reciben tratamiento preventivo	
Unidad de medición	Porcentual	
Interpretación	Determina el porcentaje de pacientes que reciben retratamiento en la unidad pediátrica por cada 100 tratamientos preventivos en el período	
Línea de base	Valor	< 1%
	Fecha	
Meta prevista	Valor	0%
	Fecha	
Fuente de los datos	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
Metodología de recopilación de la información	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
Periodicidad	Mensual	
Nivel de desagregación	Por tipo de tratamiento preventivo	
Referencia bibliográfica		

Ficha técnica de indicador

Tasa de niños RN con presencia de SALAM

Datos corporativos	Código	
	Nombre	
Objetivo del indicador	Identificar la presencia de SALAM en RN con SDR.	
Responsables	Captura	Médico tratante
	Análisis	Equipo de Unidad Pediátrica
	Reporte	Equipo de Unidad Pediátrica
Atributo(s) de calidad	Eficiencia y efectividad	
Fórmula de cálculo	Número total de niños RN con presencia de SALAM ----- * 1000 Número total de RN vivos en el período	
Unidad de medición	Tasa por mil RN vivos	
Interpretación	Determina el número de niños que presentan SALAM por cada mil recién nacidos vivos en el período	
Línea de base	Valor	< 1%
	Fecha	
Meta prevista	Valor	0%
	Fecha	
Fuente de los datos	Numerador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
	Denominador	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes
Metodología de recopilación de la información	Registro obtenido del historial clínico de los pacientes a partir de la evaluación clínica del proceso de atención	
Periodicidad	Mensual	
Nivel de desagregación	No aplica	
Referencia bibliográfica		

Tablas terminos de búsqueda de Evidencia y tablas de evidencia.

Pregunta Nro. 5

¿Cuál es la sensibilidad y la especificidad de la radiografía de tórax, gases arteriales y la escala de disnea de Silverman para el diagnóstico del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) comparada con el diagnóstico clínico en recién nacidos prematuros?

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados/ Encontrados	En Tabla/ Preseleccionados	Seleccionados
Embase (1980 hasta Dic 25 de 2011)	sensitivity and specificity'/exp OR 'sensitivity and specificity' OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR (('pre test' OR pretest) NEXT/1 probability):ab,ti OR ('post test' NEXT/1 probability):ab,ti OR 'predictive value':ab,ti OR 'predictive values':ab,ti OR 'likelihood ratio':ab,ti OR 'likelihood ratios':ab,ti OR 'diagnostic accuracy':ab,ti + 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn'	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre 2011	1/130	0/0	Se excluye un artículo por ser una revisión narrativa del tema. (Agrons 2005). El único estudio encontrado se descarta por considerar un grupo de edad gestacional entre las 34 y las 36 semanas y los neonatos evaluados ya tenían SDR. (Dimitriou 2011)
Pubmed (1966 hasta Dic 25, 2011)	sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR predictive value of tests[MeSH Term] OR accuracy*[Title/Abstract] + respiratory[All Fields] AND distress[All Fields] + preterm[All Fields] + ("arteries"[MeSH Terms] OR "arteries"[All Fields] OR "arterial"[All Fields]) AND ("blood gas analysis"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "gas"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "blood gas analysis"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "gases"[All Fields]) OR "blood gases"[All Fields])	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre de 2011	1/5	0/0	

Pregunta Nro. 6

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

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Preseleccionados /Encontrados	En Tabla/ preseleccionados	Seleccionados
Embase	'surfactant'/exp OR surfactant + 'preterm infant'/exp OR 'preterm infant' + 'respiratory distress syndrome newborn'/exp OR 'respiratory distress syndrome newborn'	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre 2011	17/215	9/17	De los ensayos clínicos seleccionados se descartaron 3 por comparar intervenciones diferentes así: el de Dunn 2011 (Compara Surfactante profiláctico vs Intubación – surfactante- extubación (ISPE) vs CPAP nasal (CPAP).; SUPPORT 2010 (Compara CPAP temprano con Surfactante temprano); Chu 2006 (Artículo en Chino). Asimismo se descartaron las siguientes revisiones sistemáticas: Abdel-Latif 2011 (surfactante faringeo intraparto); Abdel-Latif 2010 (surfactante intra-amniótico)
Pubmed	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] + prophylactic[All Fields] + "surface-active agents"[MeSH Terms] OR ("surface-active"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "surface-active agents"[All Fields] OR "surfactant"[All Fields] OR "surface-active agents"[Pharmacological Action] OR "pulmonary surfactants"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "surfactants"[All Fields]) OR "pulmonary surfactants"[All Fields] OR "pulmonary surfactants"[Pharmacological Action] + preterm[All Fields]	Cualquier artículo, sin límites	Hasta Diciembre de 2011	26/249	7/26	Se seleccionó la RSL de Soll R, Özek E de 2010 en la que se incluyen los siguientes ensayos clínicos Bose C 1990, Corbet A 1991, Halliday 1984, Phibbs 1991, Stevenson 1992, Ten Centre Study Group, 1987, Wilkinson, 1985
Clinicaltrial s.gov			Dic 14 2011	0/0	0/0	
Controlled-trials.com			Marzo 7 2012	0/0	0/0	

ID Estudio, diseño	Grupos de Tratamiento, intervenciones	Población de estudio	Diseño – conducción	Resultados
Soll R, Özek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010, Issue 1 (RSL)	Administración profiláctica de surfactante libre de proteínas vs Aire ambiente o inyección intratraqueal de solución salina	Recién nacidos prematuros con o sin evidencia de deficiencia de surfactante entre los 500-1350 gramos.	Revisión sistemática de literatura de experimentos clínicos aleatorios. Con bajo riesgo de sesgo. Actualizada por última vez en 2010 por los mismos autores sin cambiar conclusiones. Los desenlaces primarios correspondieron a mortalidad neonatal, (< 28 semanas de edad), mortalidad antes del alta, displasia broncopulmonar (oxígeno suplementario a los 28-30 días de nacido), enfermedad pulmonar crónica, displasia broncopulmonar o muerte a los 28 días de edad y enfermedad crónica pulmonar o muerte a las 36 semanas . <i>Otros desenlaces evaluados:</i> Neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, fugas, hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente, sepsis bacteriana, sepsis fúngica , enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, re-hospitalización, parálisis cerebral, trastornos en el neurodesarrollo.	Se seleccionaron 7 ensayos clínicos en la RSL. El metanálisis sugiere que el uso profiláctico de surfactante libre de proteína disminuye de forma significativa el riesgo de neumotórax, mortalidad neonatal y enfisema pulmonar. No hubo impacto en la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrotizante displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro. No obstante el uso profiláctico de surfactante pulmonar pudiera inducir un aumento en el ductus arterioso persistente y en la hemorragia pulmonar.