

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LA RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

WASHINGTON, D.C.

2018

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LA RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

WASHINGTON, D.C.
2018

Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad ISBN: 978-92-75-32002-0

© Organización Panamericana de la Salud 2018

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) están disponibles en su sitio web en (www.paho.org). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones, deberán dirigirse al Programa de Publicaciones a través de su sitio web (www.paho.org/permissions).

Forma de cita propuesta. Organización Panamericana de la Salud. *Guía de práctica clínica para el manejo de la retinopatía de la prematuridad*. Washington, D.C.: OPS; 2018.

Catalogación en la Fuente: Puede consultarse en <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34948>.

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CONTENIDO

- 6** — **AGRADECIMIENTOS**
FINANCIACIÓN
- 7** — **RESUMEN EJECUTIVO**
JUSTIFICACIÓN
OBJETIVOS
- 8** — METODOLOGÍA
RECOMENDACIONES
- 18** — **PRESENTACIÓN**
- 19** — **ALCANCE Y USUARIOS**
MARCO TEÓRICO Y JUSTIFICACIÓN
- 22** — **OBJETIVOS Y POBLACIÓN DIANA**
METODOLOGÍA
COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR
DERECHOS DE AUTOR
- 23** — DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES
DECISIÓN SOBRE DESARROLLO *DE NOVO* O ADAPTACIÓN
- 25** — FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PROCESO DE ADAPTACIÓN RÁPIDA DE GPC
- 30** — **RECOMENDACIONES**
PREGUNTA 1. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO O PROTECTORES PARA LA OCURRENCIA DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD (ROP)?
- 55** — *PREGUNTA 2. ¿CUALES SON LA UTILIDAD Y CONDICIONES DEL TAMIZAJE DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS?*
- 70** — *PREGUNTA 3. ¿CUAL ES LA TÉCNICA DE TAMIZAJE DE ROP A UTILIZAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROSS?*

82	—	<i>PREGUNTA 4. INDICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON RETINOPATIA DE LA PREMATURIDAD</i>
89	—	<i>PREGUNTA 5. ¿CUALES SON LAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON RETINOPATÍA DEL PREMATURO?</i>
95	—	<i>PREGUNTA 6. ¿CUALES SON LAS INDICACIONES DE SEGUIMIENTO DE RECIÉN NACIDOS TRATADOS POR RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD?</i>
97	—	ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA
98	—	PLAN DE IMPLEMENTACIÓN
	—	ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN
99	—	BARRERAS EN LA IMPLEMENTACIÓN
100	—	INDICADORES DE PROCESO Y RESULTADO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS GPC
101	—	DATOS QUE SE REQUIEREN PARA CONSTRUIR LOS INDICADORES ANUALES DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO
102	—	BRECHAS DE INVESTIGACIÓN
103	—	BIBLIOGRAFÍA
112	—	ANEXOS
	—	ANEXO 1. GRUPO DESARROLLADOR
117	—	ANEXO 2. DECISIÓN DE ADAPTACIÓN
123	—	ANEXO 3. PREGUNTAS PICO
126	—	ANEXO 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
128	—	ANEXO 5. CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA
131	—	ANEXO 6. PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

AGRADECIMIENTOS

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), Cochrane STI y la Universidad Nacional de Colombia agradecen al grupo desarrollador de la guía el gran esfuerzo, la rápida respuesta y el compromiso mostrados en este proceso. Un especial reconocimiento al Dr. Juan Manuel Pardo, al Dr. Gustavo Longgi, al Grupo ROP de Argentina y al Dr. Andrés Galindo por brindar su gran experticia temática; al Dr. Rodrigo Pardo, Marcela Torres y la Dra. María Vallejo por la coordinación metodológica, y al Dr. Juan Carlos Silva por promover esta iniciativa. El grupo desarrollador completo se encuentra en el Anexo 1.

Asimismo, agradecemos al panel de expertos internacionales que participó en la formulación de las recomendaciones durante la II Cumbre del Día del Niño Prematuro (Bogotá, 2016) por su especial apoyo en generar recomendaciones útiles para la atención de niños prematuros en América Latina. Agradecemos también la participación de Myriam Herrera del Instituto Nacional para Ciegos de Colombia durante el proceso de validación.

Agradecemos a la Dra. Marcela Uribe de la Fundación Oftalmológica de Santander en Colombia, al Dr. Ojino Sosa del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México, al Dr. Carlos Parra Dussan del Instituto Nacional para Ciegos de Colombia y a los referentes técnicos del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia por su apoyo en la revisión par de los documentos.

Extendemos los agradecimientos al Dr. Ludovic Reveiz, asesor en la oficina de Gestión de Conocimiento, Bioética e Investigación de la Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) por la revisión de los documentos.

Esta guía fue desarrollada dentro del marco de cooperación con el Brazo Iberoamericano de la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica. Apreciamos su apoyo en el desarrollo de esta iniciativa de la OPS.

FINANCIACIÓN

El desarrollo de la presente guía fue financiado de manera exclusiva por la OPS y por la organización no gubernamental internacional ORBIS. No se utilizaron fuentes externas de financiación.

RESUMEN EJECUTIVO

JUSTIFICACIÓN

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una enfermedad potencialmente grave que se presenta en recién nacidos de pretérmino y que afecta a los vasos sanguíneos de la retina en desarrollo. La ROP es una de las principales patologías causantes de ceguera prevenible en niños. De manera que todos los niños prematuros en riesgo deben ser objeto de tamizaje neonatal, con el fin de detectar la ROP y, con ello, evitar la progresión de la enfermedad, que puede llevar a discapacidad visual o ceguera. La principal causa asociada a la ROP es la administración de oxígeno con un control inadecuado en las salas de parto y en las unidades de cuidados neonatales.

En los países de bajos y medianos ingresos, la carga de la enfermedad puede tener grandes variaciones de un país a otro e incluso dentro del mismo país. La ROP puede afectar hasta al 34% de los prematuros con menos de 1500 gramos de peso al nacer, de los cuales del 6 al 27% requerirán tratamiento. Una revisión sistemática identificó las prevalencias de ROP en Latinoamérica: Argentina (2010): 26,2% de todos los niños prematuros; Bolivia (2002): 14,3%; Brasil (2010) 9,3%; Chile (2004): 12,3%; Cuba (2010): 5,1%; Guatemala (2010): 13%; Nicaragua (2004): 23,8%; Perú (2007): 19,1%. Datos provenientes de México (2011) reportan una prevalencia del 9,4% y otros provenientes de Colombia (2016) muestran 3,19% por cada 10 000 nacidos vivos.

Con base en estos factores, la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante su programa Visión 2020, incluye el manejo de esta entidad dentro de sus políticas prioritarias para mejorar la salud visual y reducir la prevalencia de ceguera prevenible. Debido a estas consideraciones, se vuelve necesario establecer los lineamientos de prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía de la prematuridad en la población latinoamericana.

OBJETIVOS

Esta guía de práctica clínica (GPC) se desarrolló con los siguientes objetivos:

1. Identificar de forma precoz y prevenir los factores de riesgo causantes de la retinopatía de la prematuridad en recién nacidos de pretérmino durante su estancia en la unidad de cuidados neonatales.
2. Presentar las estrategias disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de recién nacidos con retinopatía de la prematuridad en Latinoamérica.

METODOLOGÍA

La presente GPC fue desarrollada siguiendo los estándares para la elaboración de guías de la OMS (World Health Organization, 2014), la metodología de adaptación de agencias como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) y la experiencia del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. En general, se conformó un grupo desarrollador multidisciplinario compuesto por expertos temáticos, epidemiólogos, metodólogos y usuarios. Se identificaron dos GPC candidatas a ser adaptadas dada su calidad metodológica, sus objetivos, el uso del enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) y la fecha de publicación. Se validó el proceso de selección de la evidencia y se actualizó desde la fecha de búsqueda de la GPC hasta octubre de 2016 en bases de datos electrónicas (Pubmed, EMBASE, Cochrane) y búsqueda manual. Luego, se crearon la síntesis y los perfiles de evidencia utilizando el enfoque GRADE. No se incluyeron consideraciones de costos, dado que la guía esta dirigida a diferentes contextos latinoamericanos. Las recomendaciones fueron graduadas en un panel de expertos desarrollado en la II Cumbre del Día del Niño Prematuro en Bogotá en 2016 con expertos de países de la región. La guía fue evaluada por pares temáticos y metodológicos. Todos los participantes del panel y del grupo desarrollador firmaron un formato de conflicto de intereses, los cuales fueron analizados por la coordinación de la guía.

RECOMENDACIONES

La presente guía provee recomendaciones de prevención, tamizaje, tratamiento y seguimiento de la retinopatía de la prematuridad. Las siguientes recomendaciones aplican a:

1. Recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y/o menos de 1500 g de peso al nacer.
2. Recién nacidos prematuros con edades gestacionales comprendidas entre las 33 y las 36 semanas inclusive, de cualquier peso al nacer, que hayan requerido oxígeno o presenten otros factores de riesgo para presentar retinopatía de la prematuridad en algún momento entre su nacimiento y el egreso hospitalario.

Las recomendaciones con * han sido seleccionadas como recomendaciones clave para el proceso de implementación.

PREGUNTA 1. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO O PROTECTORES PARA LA OCURRENCIA DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD (ROP)?

GRADO DE RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	1	Se recomienda el uso de la alimentación enteral con leche humana y calostro en recién nacidos prematuros por su efecto protector en la incidencia de ROP. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Débil a favor	2	Se sugiere la administración de lactoferrina oral por su efecto en la reducción de la incidencia de ROP en los países que esté disponible. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Débil a favor	3	Se sugiere crear un sistema de alarma de riesgo de ROP en las unidades de cuidado neonatal que evalúe la edad gestacional, ganancia de peso y el peso al nacimiento con el fin de determinar el riesgo de ROP.
Débil a favor	4	Se sugiere suplementación con vitamina A, vitamina E o inositol a los recién nacidos prematuros por su efecto en la disminución de ROP. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Fuerte en contra	5	No se recomienda el uso de eritropoyetina debido a que aumenta la incidencia de ROP severa. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○
Fuerte a favor	6	En recién nacidos prematuros en la sala de nacimientos, se recomienda iniciar la reanimación con ventilación a presión positiva con niveles bajos de oxígeno (entre 21% y 30%), además de monitorear la saturación de oxígeno en forma constante.* Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○
Fuerte a favor	7	Se recomienda mantener, en las salas de nacimientos, los siguientes rangos de saturación en los recién nacidos de pretérmino con riesgo de desarrollar retinopatía de la prematuridad: 3 minutos: 70%-75% 5 minutos: 80%-85% 10 minutos: 85%-95% Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Fuerte a favor	8	<p>Se recomienda ajustar los niveles de oxígeno (incremento o reducción) cada 90 segundos, tomando como referencia los parámetros esperados a los 3, 5 y 10 minutos.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
Débil a favor	9	<p>Se sugiere el monitoreo permanente de la saturación de oxígeno con un oxímetro de pulso, mantener la saturación de oxígeno entre 89% y 94% y colocar la alarma de saturación mínima en 88% y la de saturación máxima en 95% en todos los recién nacidos prematuros a los que se esté administrando oxígeno.</p> <p>Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere que todas las unidades de cuidados neonatales cuenten con mezcladores (<i>blenders</i>) de aire comprimido y oxígeno y oxímetros ambientales para el control periódico de la FiO_2 (fracción inspirada de oxígeno), especialmente cuando se presentan discordancias entre la mezcla indicada y las saturaciones logradas.</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>La higiene bronquial a través del tubo endotraqueal se debe efectuar con sistema de aspiración cerrada.</p> <p>Comentario: esto se realiza para que el niño reciba una concentración de oxígeno constante y, para evitar episodios de hipoxia o hiperoxia, considerar otras estrategias (aumento de la PIM y la FR), en lugar de “preoxigenar” al niño mediante el aumento de la FiO_2.</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere contar con flujómetros (<i>flowmeters</i>) de bajo flujo (1 a 3 litros/ minuto) y comunes de 15 litros/minuto.</p> <p>Los flujómetros de bajo flujo deberían utilizarse cuando se usan cánulas nasales. Cuando se utiliza cámara cefálica, el flujo debería ser de 8 a 10 litros/minuto con un mínimo de 5 litros en los pacientes más pequeños. Con el uso del sistema CPAP, se recomienda utilizar un flujo más bajo para alcanzar el PEEP deseado.</p>

ROP, retinopatía de la prematuridad; FiO_2 , fracción inspirada de oxígeno; PIM, presión inspiratoria máxima; FR; frecuencia respiratoria; CPAP, presión positiva continua de la vía aérea; PEEP, presión positiva al final de la espiración.

PREGUNTA 2. ¿CUÁLES SON LA UTILIDAD Y CONDICIONES DEL TAMIZAJE DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS?

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN																																									
Fuerte a favor	10	<p>Se recomienda emplear la edad gestacional y el peso al nacer, independientemente de la restricción de crecimiento extrauterino y no solo la ganancia de peso en las primeras semanas de vida como criterio para el tamizaje de ROP.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>																																									
Fuerte a favor	11	<p>Se recomienda realizar tamizaje para detección de ROP en todo recién nacido con peso al nacer de < 2000 g y/o de 36 semanas o menos de EG con cualquier peso, que presente al menos una de las situaciones identificadas como factores de riesgo de ROP.*</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>																																									
Fuerte a favor	12	<p>Se recomienda que el primer examen para el tamizaje de ROP se realice de acuerdo al esquema de edad gestacional y tiempo de primera tamización para ROP. En todos los casos, los recién nacidos con riesgo de ROP deberán tener al menos un tamizaje de ROP antes de ser dados de alta de la unidad neonatal.</p> <p>(Recomendación por consenso de expertos)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Edad gestacional (semanas)</th> <th colspan="2">Tiempo de primera tamización para ROP</th> </tr> <tr> <th>Semanas posnatales</th> <th>Semanas posmenstruales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>22</td><td>8</td><td>30</td></tr> <tr><td>23</td><td>7</td><td>30</td></tr> <tr><td>24</td><td>6</td><td>30</td></tr> <tr><td>25</td><td>5</td><td>30</td></tr> <tr><td>26</td><td>4</td><td>30</td></tr> <tr><td>27</td><td>4</td><td>31</td></tr> <tr><td>28</td><td>4</td><td>32</td></tr> <tr><td>29</td><td>4</td><td>33</td></tr> <tr><td>30</td><td>4</td><td>34</td></tr> <tr><td>31</td><td>4</td><td>35</td></tr> <tr><td>32</td><td>4</td><td>36</td></tr> <tr><td>33</td><td>4</td><td>37</td></tr> </tbody> </table> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>	Edad gestacional (semanas)	Tiempo de primera tamización para ROP		Semanas posnatales	Semanas posmenstruales	22	8	30	23	7	30	24	6	30	25	5	30	26	4	30	27	4	31	28	4	32	29	4	33	30	4	34	31	4	35	32	4	36	33	4	37
Edad gestacional (semanas)	Tiempo de primera tamización para ROP																																										
	Semanas posnatales	Semanas posmenstruales																																									
22	8	30																																									
23	7	30																																									
24	6	30																																									
25	5	30																																									
26	4	30																																									
27	4	31																																									
28	4	32																																									
29	4	33																																									
30	4	34																																									
31	4	35																																									
32	4	36																																									
33	4	37																																									



<p>Fuerte a favor</p>	<p>13</p>	<p>El seguimiento para el tamizaje de ROP deberá realizarse de acuerdo al siguiente esquema:</p> <table border="1" data-bbox="586 283 1101 604"> <thead> <tr> <th></th> <th>ESTADÍO</th> <th>ZONA I</th> <th>ZONA II</th> <th>ZONA III</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">SIN PLUS</td> <td>INMADURA</td> <td>EXAMEN EN DOS SEMANAS</td> <td>EXAMEN EN UNA SEMANAS</td> <td>EXAMEN EN UNA SEMANAS</td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO I</td> <td>EXAMEN EN DOS SEMANAS</td> <td>EXAMEN EN UNA SEMANAS</td> <td>EXAMEN EN UNA SEMANAS</td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO II</td> <td>EXAMEN EN DOS SEMANAS</td> <td>EXAMEN EN UNA SEMANAS</td> <td>EXAMEN EN UNA SEMANAS</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">CON PLUS</td> <td>ESTADÍO III</td> <td>TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS</td> <td>TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS</td> <td>TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS</td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO I</td> <td>TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS</td> <td>TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS</td> <td>TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS</td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO II</td> <td>TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas</td> <td>TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas</td> <td>TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas</td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO III</td> <td>TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas</td> <td>TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas</td> <td>TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Fuente: Programa De Cero a Siempre (Colombia, 2016).</i></p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Recomendación por consenso de expertos)</p>		ESTADÍO	ZONA I	ZONA II	ZONA III	SIN PLUS	INMADURA	EXAMEN EN DOS SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	ESTADÍO I	EXAMEN EN DOS SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	ESTADÍO II	EXAMEN EN DOS SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	CON PLUS	ESTADÍO III	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	ESTADÍO I	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	ESTADÍO II	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	ESTADÍO III	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas
	ESTADÍO	ZONA I	ZONA II	ZONA III																																	
SIN PLUS	INMADURA	EXAMEN EN DOS SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS																																	
	ESTADÍO I	EXAMEN EN DOS SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS																																	
	ESTADÍO II	EXAMEN EN DOS SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS	EXAMEN EN UNA SEMANAS																																	
CON PLUS	ESTADÍO III	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS																																	
	ESTADÍO I	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS	TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS																																	
	ESTADÍO II	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas																																	
ESTADÍO III	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas	TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas																																		
<p>Punto de buena práctica</p>	<p>✓</p>	<p>Se sugiere el registro adecuado de los resultados de cada examen oftalmológico, detallando la zona, estadio y extensión en términos de una “caratula de horas reloj” de cualquier tipo de ROP y la presencia de enfermedad pre-plus o enfermedad plus.</p>																																			
<p>Fuerte a favor</p>	<p>14</p>	<p>Se recomienda suspender los exámenes oftalmológicos en recién nacidos sin ROP cuando la vascularización de la retina se ha extendido a la zona III y no antes de la semana 37.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>																																			
<p>Débil a favor</p>	<p>15</p>	<p>Se sugiere que, en presencia de ROP, el tamizaje de enfermedad activa se discontinúe cuando algunas de las siguientes características esté presente en por lo menos dos exámenes sucesivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Falta de incremento de la gravedad de la enfermedad. ● Regresión completa de la retinopatía. ● Resolución parcial que progresa a completa. ● Cambio de color del reborde de rosa salmón a blanco. ● Transgresión de los vasos a través de la línea demarcatoria; ● Comienzo del proceso de reemplazo de las lesiones de ROP activa por parte de tejido cicatrizal. ● 45 semanas cumplidas <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>																																			

<p>Punto de buena práctica</p>	<p>✓</p>	<p>Una vez finalizado el tamizaje para ROP potencialmente tratable, pueden continuarse los exámenes oftálmicos en caso de que el oftalmólogo considere que existe una probabilidad de identificar secuelas oftálmicas significativas pasibles de ser tratadas.</p>
---------------------------------------	----------	--

EG; edad gestacional; ROP, retinopatía de la prematuridad.

PREGUNTA 3. ¿CUÁL ES LA TÉCNICA DE TAMIZAJE DE ROP A UTILIZAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS?

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
<p>Fuerte a favor</p>	<p>16</p>	<p>Antes del examen de tamizaje para ROP, para dilatar la pupila del recién nacido se recomienda instilar una gota de una solución combinada de fenilefrina al 2,5% con tropicamida al 0,5% en cada ojo, en dos o tres dosis, con 15 minutos de diferencia entre una aplicación y otra.*</p> <p>Comentario: cada país puede adaptar la concentración de acuerdo a la disponibilidad y presentación del medicamento, con una concentración de epinefrina no mayor al 2,5%.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
<p>Fuerte a favor</p>	<p>17</p>	<p>Se recomienda utilizar la menor cantidad posible y dosis de gotas midriáticas para dilatar las pupilas, monitorizando durante el proceso la frecuencia cardíaca, respiratoria y presión arterial del recién nacido.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
<p>Punto de buena práctica</p>	<p>✓</p>	<p>La aplicación de las gotas para dilatar la pupila debe hacerse por lo menos una hora antes del examen.</p>
<p>Fuerte a favor</p>	<p>18</p>	<p>Se recomienda utilizar gotas anestésicas antes del examen oftalmológico (p. ej., hidrocloreto de proparacaína 0,5%, una a dos gotas, 30 a 60 segundos antes) si se utilizará separador (espéculo) palpebral o identificación escleral.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>

Fuerte a favor	19	<p>Se recomienda emplear técnicas para disminuir el estrés y el dolor durante el examen oftalmológico del recién nacido para el tamizaje de ROP, tales como: administración de una solución de sacarosa, apoyarlo en el regazo materno, envolverlo con una sábana y/o el uso de un chupete.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
Punto de Buena Práctica	✓	<p>El tiempo para el examen oftalmológico para el tamizaje de ROP debe ser lo más corto posible, y se deben tomar las precauciones necesarias con el fin de resolver con prontitud y eficiencia cualquier situación de riesgo que se pudiera presentar como efectos en la TA, la FC y la función respiratoria del recién nacido.</p>
Fuerte a favor	20	<p>Se recomienda emplear oftalmoscopia binocular indirecta (OBI) para realizar el tamizaje de ROP.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Débil a favor	21	<p>Se sugiere utilizar sistemas de obtención de imágenes digitales cuando no se cuenta con oftalmólogos entrenados en el diagnóstico de esta patología, ya que permitiría transferir las imágenes a centros especializados de diagnóstico que cuenten con especialistas entrenados.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Punto de buena practica	✓	<p>Durante el procedimiento, monitorear los niveles de tensión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno, ya que pueden descender durante su realización.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Fuerte a favor	22	<p>Se recomienda que los oftalmólogos pediatras o retinólogos realicen el tamizaje en las unidades de cuidados neonatales.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Débil a favor	23	<p>Se sugiere emplear el espéculo palpebral y el identador escleral estériles para visualizar las regiones periféricas de la retina.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>

TA, tensión arterial; FC, frecuencia cardíaca; ROP, retinopatía de la prematuridad.

PREGUNTA 4. ¿CUALES SON LAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO DE RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD?

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	24	<p>Se recomienda que el tratamiento de ROP se realice en caso de presentarse alguna de las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zona I: cualquier estadio de ROP, CON enfermedad plus. • Zona I, estadio 3, SIN enfermedad plus. • Zona II, estadio 2, CON enfermedad plus. • Zona III, estadio 3, CON enfermedad plus. <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Fuerte a favor	25	<p>Se recomienda iniciar tratamiento dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico a los niños con ROP agresiva posterior. En el resto de los casos, se sugiere tratarlos dentro de las 72 horas de diagnosticada.*</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere que el oftalmólogo tratante explique a los padres la necesidad de tratamiento y obtener consentimiento informado antes de realizar el procedimiento.</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere que los niños que requieran tratamiento luego de haber sido dados de alta de su internación, sean reingresados a una unidad de cuidados intensivos neonatales (o, en su defecto, pediátrica).</p>
Fuerte a favor	26	<p>Se recomienda la terapia con láser diodo transpupilar como primera línea de tratamiento de recién nacidos con ROP.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere que los recién nacidos con ROP sean tratados en la misma unidad neonatal con sedación y analgesia.</p> <p>Puede realizarse el tratamiento en un quirófano con anestesia general, aunque esto demora más y requiere un anesthesiólogo con experiencia en pediatría, además del control del médico neonatólogo o pediatra y enfermería entrenada.</p>

Punto de buena práctica	√	Se sugiere que no se utilice la anestesia tópica como único medio para proveer analgesia en el tratamiento de la ROP.
Débil a favor	27	<p>Se sugiere considerar el uso de los medicamentos antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) cuando no se tenga disponible el tratamiento quirúrgico de primera línea, y en los siguientes casos:</p> <p>Falla al tratamiento con láser.</p> <p>Cuando no es posible realizar el tratamiento con láser porque el niño está en condiciones críticas para tolerarlo o no es posible la visualización de la retina para realizar el tratamiento con láser o crioterapia.</p> <p>En recién nacidos con ROP agresiva posterior.</p> <p>En recién nacidos con ROP tipo 1 en zona I.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Punto de buena práctica	√	Se debe explicar a los padres los beneficios y riesgos asociados al tratamiento, así como la falta de evidencia de eficacia y efectos a largo plazo y obtener la firma del consentimiento informado. Además, se debe confirmar el compromiso de seguir con el seguimiento del tratamiento.

PREGUNTA 5. ¿CUALES SON LAS INDICACIONES DE SEGUIMIENTO DE RECIÉN NACIDOS TRATADOS CON RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD?

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Débil a Favor	28	<p>Se sugiere que, al momento del egreso, todo recién nacido con diagnóstico de ROP tratada o no tratada debe tener un plan de seguimientos periódicos con oftalmología, neonatología o pediatría y cita de seguimiento de recién nacido prematuro hasta que el criterio clínico lo considere pertinente.*</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Recomendación por consenso de expertos)</p>
Fuerte a favor	29	<p>Se recomienda que todo recién nacido tratado tenga un control postoperatorio durante la primera semana (4 a 8 días) para evaluar complicaciones o necesidad de retratamiento o tratamientos complementarios y hasta que el médico lo considere pertinente según el criterio clínico.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Recomendación por consenso de expertos)</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>El seguimiento debe hacerlo un oftalmólogo pediatra o retinólogo hasta verificar la vascularización de la retina. El seguimiento será a los 3, 6 y 12 meses para todos los niños prematuros y, después, controles anuales.</p>
Débil a favor	29	<p>Se sugiere realizar la derivación a estimulación visual temprana lo antes posible, desde los primeros meses de vida e incluso desde la internación en la unidad de cuidados neonatales a los recién nacidos que hayan presentado cualquier grado de ROP.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Recomendación por consenso de expertos)</p>
Fuerte a favor	30	<p>Se recomienda que los niños ciegos y/o disminuidos visuales sean integrados lo antes posible a la educación formal, ya sea común, especial o integrada de acuerdo a las características de su discapacidad, de su familia y de la oferta educativa de su comunidad.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Recomendación por consenso de expertos)</p>

ROP, retinopatía de la prematuridad.

PRESENTACIÓN

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) tiene el gusto de ofrecer a la comunidad de la región un grupo de recomendaciones para la aproximación preventiva, de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación para los recién nacidos afectados o en riesgo de ser afectados por la retinopatía de la prematuridad (ROP). Esta entidad afecta a niños prematuros, con bajo peso y condiciones reconocidas de vulnerabilidad, lo que amenaza en gran medida el futuro de su salud visual, con consecuencias previsibles.

Este documento es el resultado de un riguroso trabajo colaborativo entre la OPS, la Universidad Nacional de Colombia, Cochrane Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) y un grupo de expertos de países de América Latina y el Reino Unido compuesto por neonatólogos, perinatólogos, pediatras, especialistas en cuidado crítico del recién nacido, oftalmólogos, oftalmólogos pediatras, epidemiólogos, expertos en búsquedas y en revisión crítica de la literatura. Las recomendaciones aquí presentadas se han construido mediante la estrategia de una adaptación y actualización rápida de documentos regionales, construcción de perfiles de evidencia que contienen un desarrollo temático suficiente para responder las preguntas que fueron consensuadas por la OPS y el grupo desarrollador de la guía.

Si bien esta guía no contiene consideraciones sobre costo efectividad, lo novedoso es que incorpora la estrategia de implementación sugerida y desarrollada por la OPS para este tipo de documentos con el propósito de contribuir eficientemente al desarrollo de políticas públicas, en este caso en la salud visual de los prematuros en la región de las Américas y el Caribe. Por ello, el documento presenta una matriz de implementabilidad para cada grupo de recomendaciones, que integra la calidad de la información, la expectativa de los grupos profesionales comprometidos en el cuidado de estos pacientes, un balance sobre los beneficios a lograr y la aceptabilidad de la recomendación en los diferentes ámbitos.

La construcción de la Guía sigue los lineamientos metodológicos del Manual de Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ha sido evaluada por revisores pares con la herramienta AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) para verificar su calidad. Esperamos entonces que las recomendaciones aquí recogidas, sean de utilidad para todos los profesionales, instituciones, autoridades y agencias de salud comprometidos con el bienestar de los recién nacidos en condición de vulnerabilidad y contribuyan a mejorar su salud visual y su desarrollo psicoemocional.

ALCANCE Y USUARIOS

Esta guía de práctica clínica provee recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la retinopatía del prematuro, respetando el ámbito local o regional, sin importar el sistema de salud.

Las recomendaciones están dirigidas a todos los oftalmólogos pediatras, neonatólogos, retinólogos, pediatras, enfermeras y profesionales que laboran en unidades de cuidados neonatales con el fin de efectuar la prevención y manejo de la retinopatía del prematuro. También aplica a los médicos generales que remiten a los niños recién nacidos con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado de ROP a especialistas. La guía pretende ser usada por tomadores de decisiones y miembros de entidades gubernamentales, con el fin de facilitar el proceso de implementación.

Esta guía no incluirá recomendaciones de cuidado de niños prematuros que no estén asociadas a ROP. Para el cuidado general de los niños prematuros, se recomienda que cada país implemente sus programas, políticas y guías nacionales informadas en la evidencia sobre el tema.

MARCO TEÓRICO Y JUSTIFICACIÓN

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad potencialmente grave que se presenta en recién nacidos prematuros y afecta a los vasos sanguíneos de la retina en desarrollo. La ROP se presenta como resultado de la aparición de cortocircuitos vasculares, la neovascularización y, en sus formas más graves, ocurre tracción y desprendimiento de retina. La ROP solo aparece en los recién nacidos prematuros con retina inmadura y con vascularización incompleta (Quinn, Gilbert, Darlow, & Zin, 2010). La principal causa de la ROP es la administración de oxígeno con control inadecuado en las salas de parto o unidades de cuidado de los recién nacidos de pretérmino (Fielder, Blencowe, O'Connor, & Gilbert, 2015; Sankar, Sankar, Mehta, Bhat, & Srinivasan, 2016).

Se ha observado la aparición de ROP aún en ausencia de administración de oxígeno complementario (Lucey & Dangman, 1984; Shohat et al., 1983), asociada con cardiopatías congénitas cianosantes (Kalina, Hodson, & Morgan, 1972) y con anencefalia (Addison, Font, & Manschot, 1972). Esto sugiere que hay otros factores determinantes además del oxígeno suplementario en la etiología de la ROP (Lomuto et al., 2010). Otros factores de riesgo que se han asociado con la ROP incluyen la apnea, el uso de nutrición parenteral prolongada, la

cantidad de transfusiones de sangre, los episodios de hipoxemia, hipercarbia, hipocarbia y la septicemia (Gunn, Easdown, Outerbridge, & Aranda, 1980). Otros factores significativos reportados fueron el número de horas en ventilador, administración de xantinas y la presencia de sangrado de la madre (Hammer et al., 1986).

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LA ROP

En 1984, 23 oftalmólogos de 11 países formaron un comité y desarrollaron la Clasificación Internacional de la Retinopatía de la Prematuridad (ICROP & The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984). Esta clasificación involucra tres parámetros: la localización (zona), la extensión (en horas de reloj) y la gravedad (estadio). Esto permitió una clasificación anatómica uniforme y que las técnicas de tratamiento pudieran ser comparadas de manera homogénea en los estudios clínicos realizados a nivel mundial.

La ROP es una de las principales patologías causantes de ceguera prevenible en niños (Marroquín G, 2006). Por lo tanto, en todos los niños prematuros en riesgo se debe realizar tamizaje neonatal con el fin de detectar la ROP y, de esta manera, evitar la progresión de la enfermedad que puede llevar a discapacidad visual o ceguera (A.A.O, 2013; Holmstrom, el Azazi, Jacobson, & Lennerstrand, 1993).

La gran mayoría de los casos de ROP aparecen en los niños prematuros con menos de 1500 gramos de peso al nacer o con menos de 32 semanas de edad gestacional (Palmer et al., 1991). Gracias a los avances en el campo de la perinatología y en especial de la neonatología, ha aumentado la supervivencia de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso, lo que produce un incremento de esta patología. También se presentan “casos inusuales” de ROP, que pueden aparecer en recién nacidos de mayor peso y edad gestacional al nacimiento, y que reciben oxígeno o que presentan otros factores de riesgo.

En términos generales, en los países con alto nivel de ingreso, la ROP afecta a niños menores de 1000 gramos de peso al nacimiento, con muy baja edad gestacional y es raro ver casos en los niños de 1250 gramos o más. Tampoco se suelen presentar casos inusuales, ni oportunidades perdidas para un tratamiento oportuno (Lomuto et al., 2010). La ROP es la causa de ceguera infantil más frecuente en países con alto nivel de ingreso. En Estados Unidos, nacen cada año de 14 000 a 16 500 niños prematuros con peso menor a 1250 gramos. De estos niños, más o menos entre 9000 y 10 500 desarrollan algún grado de ROP y, de este grupo, aproximadamente 1000 a 1500 recién nacidos prematuros requerirán tratamiento y entre 400 y 600 tendrán un desenlace visual desfavorable (Blanco Teijeiro, 2006).

En los países de bajos y medianos ingresos, estas estadísticas pueden tener grandes variaciones de un país a otro y dentro del mismo país. La ROP puede afectar hasta al 34% de los prematuros con menos de 1500 gramos de peso al nacer, de los cuales del 6% al 27% requerirán tratamiento (Lomuto et al., 2010). Una revisión sistemática identificó las prevalencias poblacionales de ROP en Latinoamérica: Argentina (2010): 26,2% de todos los niños prematuros; Bolivia (2002): 14,3%; Brasil (2010): 9,3%; Chile (2004): 12,3; Cuba (2010): 5,1%; Guatemala (2010): 13%; Nicaragua (2004): 23,8%; Perú (2007): 19,1% (Zimmermann-Paiz & Quiroga-Reyes, 2011). Datos provenientes de México (2011) reportan una prevalencia de 9,4% (Grupo ROP Argentina, 2016,) y Colombia (2016) reporta 3,19% por cada 10 000 nacidos vivos (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016).

Con base en estos factores, la Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante su programa Visión 2020, incluye el manejo de esta patología dentro de sus políticas prioritarias para mejorar la salud visual y reducir la prevalencia de ceguera prevenible (World Health Organization, 2007). Entre las intervenciones para la reducción de la ceguera asociada a ROP, se propone la creación de programas de diagnóstico y tratamiento, la disminución de las barreras de acceso a los servicios especializados en salud visual, el entrenamiento de profesionales en el diagnóstico de la ROP mediante oftalmoscopia indirecta en los recién nacidos de pretérmino, y el tratamiento quirúrgico oportuno en los recién nacidos con ROP (World Health Organization, 2007).

Debido a estas consideraciones, se vuelve necesario establecer los lineamientos de prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía de la prematuridad en la población latinoamericana.

OBJETIVOS Y POBLACIÓN DIANA

Esta guía de práctica clínica se desarrolló con los siguientes objetivos:

1. Identificar de forma precoz y prevenir los factores de riesgo causantes de la retinopatía de la prematuridad en recién nacidos de pretérmino durante su estancia en la unidad de cuidados neonatales.
2. Presentar las estrategias disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de recién nacidos con retinopatía de la prematuridad en Latinoamérica.

La población diana está constituida por:

- Recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y/o menos de 1500 g de peso al nacer.
- Recién nacidos prematuros con edades gestacionales comprendidas entre las 33 y las 36 semanas inclusive, de cualquier peso al nacer, que hayan requerido oxígeno o presenten otros factores de riesgo para presentar retinopatía de la prematuridad en algún momento entre su nacimiento y el egreso hospitalario.

METODOLOGÍA

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR

El grupo contó con la participación de expertos temáticos en oftalmología pediátrica, neonatología, ginecología, epidemiología, química farmacéutica y salud pública. Además, se contó con el soporte del Grupo Cochrane ITS de Colombia y el Grupo ROP de Argentina. El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) vinculó a representantes de los pacientes quienes aportaron sus opiniones y perspectivas. El Grupo Cochrane ITS realizó para el GDG la búsqueda sistemática de la literatura, la consecución de los estudios y la construcción de tablas GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). En el Anexo 1 se presenta al grupo desarrollador completo.

DERECHOS DE AUTOR

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen a la Organización Panamericana de la Salud (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Todos los miembros del Grupo Desarrollador y del del panel de expertos, así como las personas que participaron tanto en la colaboración experta y en la revisión externa, firmaron un formato de conflicto de intereses. Los coordinadores generales de la guía revisaron todos los formatos y las hojas de vida de los participantes con el fin de identificar algún conflicto que pudiera afectar los juicios de valor y las recomendaciones. Todos los involucrados declararon no tener conflicto de intereses frente a la formulación de las recomendaciones, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, ni haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos de interés. Varios de los miembros del grupo desarrollador participaron en las revisiones sistemáticas desarrolladas para el Programa Nacional de Salud Visual de Colombia 2016-2022. De forma general, no se identificó ningún conflicto que sesgara las recomendaciones de la guía.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

La OPS brindó acompañamiento durante la elaboración del presente documento, de manera de garantizar la transferibilidad y aplicabilidad de su contenido al ámbito clínico. El trabajo científico de investigación, así como la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fueron realizados de manera independiente por el GDG. La OPS, en su rol de entidad financiadora, no influyó en el contenido de la guía.

DEFINICIÓN DE LOS ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Los alcances y objetivos de esta guía fueron definidos junto a la OPS, con el propósito de servir de apoyo a los profesionales de la salud adscritos a las unidades de cuidados neonatales en la región con la finalidad de brindar una atención médica homogénea, con calidad, equidad y eficiencia. Una vez revisada la literatura sobre el tema, el GDG redactó un documento con los temas y subtemas, los objetivos, los antecedentes y la justificación para generar esta Guía de Práctica Clínica (GPC). Se consideró la heterogeneidad en la práctica clínica, la disponibilidad de nueva evidencia, la existencia de nuevas opciones terapéuticas, la inadecuada utilización de los recursos y los problemas de calidad en la práctica derivados de la atención en salud. También se definieron los temas abordados y los no abordados, la población objeto de la guía y los aspectos clínicos centrales.

DECISIÓN SOBRE DESARROLLO *DE NOVO* O ADAPTACIÓN

EL GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de la literatura con el objeto de identificar todas las GPC nacionales e internacionales que abordaran el manejo de recién nacidos con retinopatía de la prematuridad y que guardaran similitud con los alcances y objetivos propuestos para esta guía. Se evaluó la calidad de las GPC recuperadas con el

Instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) y cada documento fue calificado en forma independiente por dos evaluadores con el fin de obtener la calidad global de la guía. En una etapa posterior, y en concordancia con las recomendaciones de otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía el nivel de discrepancia de cada dominio, con el fin de identificar aquellos que necesitaban ser revisados. Para esto, se implementó el uso de calculadoras de agencias especializadas.

Una vez se obtuvo la calidad global de cada guía y se identificaron los dominios que necesitaban ser revisados, se realizaron reuniones de consenso no formal con el fin de determinar si existían guías susceptibles de ser adaptadas o si, en su defecto, el GDG debería proceder a la elaboración y desarrollo de una nueva guía. Para ello, el GDG tomó como insumo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de novo de GPC (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016 de Colombia).

La matriz de decisión considera los siguientes aspectos:

- Las guías identificadas deben guardar relación con los alcances y objetivos de la GPC, objeto de desarrollo.
- Las guías identificadas cumplen todos los requisitos de la herramienta de tamizaje (metodología basada en la evidencia, menos de cinco años de publicadas).
- Las guías deben obtener un puntaje adecuado en calidad metodológica e independencia editorial al ser evaluadas con la herramienta AGREE II.
- Las guías deben ser recomendadas por parte de ambos evaluadores.

Con base en los resultados de la matriz de decisión, se consideró que existían dos guías a ser sometidas al proceso de adaptación e incorporación de su evidencia:

- Grupo ROP Argentina, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP) 2016.
- Ministerio de Salud y la Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. Guía No. 04: Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias; 2013.

En el Anexo 2 se halla el reporte del proceso de selección de las guías a adaptar.

Se identificaron las revisiones sistemáticas de las guías seleccionadas como evidencia inicial. Además, se incluyó el documento técnico desarrollado por el Grupo Cochrane ITS para

la elaboración del Programa de Salud Visual de Colombia 2016-2022: *Revisión sistemática de la Utilidad de las pruebas diagnósticas para el tamizaje y diagnóstico de retinopatía de la prematuridad 2016* y se desarrollaron revisiones sistemáticas *de novo*.

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

El GDG, conformado por expertos temáticos y epidemiólogos, revisó los aspectos clínicos relevantes a ser abordados. En una primera instancia se formularon preguntas genéricas que luego fueron comparadas con las GPC seleccionadas y convertidas a preguntas específicas mediante su estructuración en formato PICO (siglas en inglés correspondientes a población, intervención, comparación y desenlaces). Las preguntas PICO se hallan en el Anexo 3.

IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE LOS DESENLACES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

El GDG realizó un ejercicio de priorización de desenlaces con el ánimo de identificar aquellos que resultan clave y que deberían ser incluidos. Se identificaron y priorizaron aquellos desenlaces clínicos de seguridad, efectividad, calidad de vida y todo aquel importante para los pacientes.

Cada desenlace fue clasificado como crítico, importante no crítico y no importante para los pacientes con base en una escala de nueve unidades propuesta por el grupo GRADE (Guyatt et al., 2011; World Health Organization, 2014).

PROCESO DE ADAPTACIÓN RÁPIDA DE GPC

Siguiendo las metodologías internacionales (Lin, 1989; National Institute for Health and Care Excellence, 2014), se desarrolló un proceso de adaptación rápido que buscó maximizar los recursos y tiempos de desarrollo de GPC. Una vez que las preguntas a responder fueron identificadas en las guías, se procedió a hacer un proceso de validación de las revisiones sistemáticas incluidas y que todas las recomendaciones tuvieran evidencia que las soportara. Se reportaron diferentes métodos de síntesis y calificación de la evidencia de las revisiones sistemáticas seleccionadas, por lo que se procedió a unificar el proceso con el enfoque GRADE. Se validaron las estrategias de búsqueda y se concluyó que fueron adecuadas e incluyeron todos los términos clave.

El primer paso fue obtener todas las referencias incluidas en las revisiones sistemáticas, luego se realizó una actualización de la búsqueda de la literatura y selección de nueva evidencia. Con todos los estudios seleccionados a incluir en la guía, se procedió a construir la síntesis de la evidencia y calificación de la calidad de los desenlaces de acuerdo al enfoque GRADE.

Se obtuvo por escrito la autorización necesaria para el uso de perfiles de evidencia de las guías seleccionadas a adaptar. El grupo desarrollador evaluó la calidad de esos perfiles de evidencia y procedió a modificar la calidad de la evidencia en caso de considerarlo necesario.

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

El primer paso fue la búsqueda de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS), MEDLINE, Center for Reviews and Dissemination (CRD) que incluye las bases de datos de Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), LILACS, Econlit, EMBASE y Google scholar.

El coordinador de búsquedas del grupo Cochrane ITS desarrolló y corrió las estrategias de búsqueda, con apoyo del GDG. Las estrategias fueron elaboradas para cada aspecto clínico por medio de la utilización de formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas que funcionaron como sustrato para la selección de términos Mesh y palabras clave. Se restringió la búsqueda a estudios en inglés y en español. Las estrategias de búsqueda se hallan disponibles en el Anexo 4 del presente documento junto con el diagrama PRISMA de selección de la evidencia. La nueva búsqueda se extendió desde enero de 2014 hasta octubre de 2016. Esto se debe a que las búsquedas de la GPC Argentina se efectuaron hasta 2014. Además, se incluyeron estudios clásicos y relevantes enviados por expertos temáticos. Para las preguntas que no contaron con revisiones sistemáticas, se buscaron estudios primarios con el fin de responderlas.

CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

Se evaluaron las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos mediante la lista de chequeo AMSTAR (Shea et al., 2007). Cada revisión sistemática fue evaluada con respecto a su contenido, calidad y relevancia clínica, para identificar aquellas de mayor calidad metodológica que deberían ser incluidas en la guía. En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios con la herramienta de riesgo de sesgos sugerida por Cochrane (Higgins & Green, 2011). Las RS calificadas se hallan en el Anexo 5. La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia con ayuda del portal www.guidelinedevelopment.org y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE.

Con el objetivo de lograr transparencia y simplicidad, el sistema GRADE califica la calidad de evidencia en uno de cuatro niveles (Guyatt et al., 2011):

CALIFICACIÓN	JUICIO	CARACTERÍSTICAS
A	ALTA ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	MODERADA ⊕⊕⊕○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	BAJA ⊕⊕○○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	MUY BAJA ⊕○○○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Los perfiles de evidencia GRADE se hallan en el Anexo 6.

FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones se formularon en dos pasos. En primer lugar, el GDG elaboró las recomendaciones preliminares con base en el balance enter riesgo y beneficio, las preferencias de los pacientes y el contexto latinoamericano. Posteriormente, las recomendaciones se discutieron y ajustaron en el marco de la II Cumbre del Día del Niño Prematuro, en un panel de expertos con representantes de usuarios y de pacientes, quienes contribuyeron a definir la fuerza de las recomendaciones. Esta se determinó con base en el nivel de evidencia y otras consideraciones adicionales que fueron revisadas en pleno por el GDG, el ente gestor y el panel de expertos, considerando los diferentes escenarios del contexto latinoamericano.

La metodología GRADE ofrece dos grados de fuerza de recomendación: “fuerte” y “débil”. Una vez que se contempló el balance entre riesgo y beneficio, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias y el contexto latinoamericano, se determinó la fuerza de cada recomendación con base en la siguiente estructura:

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	SIGNIFICADO
FUERTE A FAVOR	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
DÉBIL A FAVOR	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
DÉBIL EN CONTRA	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
FUERTE EN CONTRA	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

Por último, se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con las recomendaciones sugeridas y que estas incorporaran la perspectiva de los participantes. El grado de recomendación y cada una de ellas fueron votadas a través de un mecanismo electrónico. Si en la primera ronda no se logró obtener la mayoría de los votos (más del 70%), se procedió a otra ronda. En la reunión del panel de expertos, se obtuvo mayoría en todas las votaciones en la primera ronda.

BUENAS PRÁCTICAS

Las buenas prácticas son sugerencias operativas con base en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE donde participaron diferente grupos de interés y que, aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes. Las buenas prácticas tienen como objetivo apoyar las recomendaciones formuladas.

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA

A partir de la síntesis de evidencia, las reuniones del GDG y del panel de expertos, se identificaron aspectos relevantes del contexto de implementación regional de las recomendaciones, las cuales ayudaron al proceso de generación de las recomendaciones considerando su implementabilidad en la región. Además, con base en las metodologías

de adaptación rápida, se crearon las matrices de juicio de valor para cada grupo de recomendaciones. La matriz desarrollada es una adaptación de la matriz de la GPC de OMS para “Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis)” (World Health Organization, 2016), la cual contiene apreciaciones sobre el impacto del problema, efectos deseables, efectos no deseados, confianza en la evidencia, consistencia de la evidencia, balance de los efectos, recursos requeridos, calidad global de la evidencia, equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación. Las tablas fueron creadas en una reunión de consenso del GDG.

INCORPORACIÓN DE COSTOS Y PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

Dada la variabilidad del contexto latinoamericano, en la presente guía no se incluyeron consideraciones sobre los costos por lo que tampoco fueron incluidos en la tabla de juicio de valor de las recomendaciones. Por otra parte, no se identificó recomendación alguna cuya formulación se encontrará influenciada por los costos. Con respecto a las preferencias y valores de los pacientes, se realizó una búsqueda que arrojó solo un estudio. Sin embargo, dada la patología, la estrategia de manejo y la población diana, existen pocas recomendaciones donde la preferencia de los padres o cuidadores pueda influenciar la recomendación.

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS POR CONSENSO DE EXPERTOS

Para las preguntas en las que no se encontró evidencia o esta fue controvertida, el GDG elaboró unas recomendaciones basadas en la experiencia profesional y en la buena práctica que fueron sometidas a consenso formal en las mesas de trabajo de GRADE.

INCLUSIÓN DE COMENTARIOS DE PARES EVALUADORES EXTERNOS

Esta GPC fue revisada de forma independiente por pares expertos en metodología y contenido temático. Los pares expertos fueron invitados a revisar y comentar sobre la amplitud y la exactitud de la interpretación de la evidencia que soportó las recomendaciones de esta Guía. El GDG evaluó cada comentario realizado por los pares expertos y justificó cualquier desacuerdo con los comentarios de los revisores.

RECOMENDACIONES

PREGUNTA 1. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO O PROTECTORES PARA LA OCURRENCIA DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD (ROP)?

Resumen de la evidencia | Aspectos nutricionales | Uso de lactoferrina

La búsqueda identificó una revisión sistemática Cochrane (con puntaje AMSTAR 11/11) que evaluó la efectividad y seguridad de la lactoferrina oral con o sin probióticos comparada con placebo en la prevención de la sepsis y de la enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Los autores de la revisión incluyeron el uso de lactoferrina oral en cualquier dosis o duración, mientras que la comparación fue el uso de placebo o no realizar intervención. La revisión, además de incluir desenlaces asociados al riesgo de sepsis en cualquier momento, incluyó como análisis *post hoc* la incidencia de retinopatía de la prematuridad (Pammi & Abrams, 2015).

En la revisión se incluyeron cuatro ensayos clínicos, de los cuales solo uno de ellos evaluó como desenlace el riesgo de ROP (Manzoni et al., 2009). Este estudio incluyó 472 recién nacidos con muy bajo peso al nacer (< 1500 g) sin profilaxis antifúngica o presencia de signos de sepsis o falla hepática. Estos pacientes fueron asignados en forma aleatoria a uno de tres grupos. En uno de los grupos se administró una dosis oral de 100 mg/día de lactoferrina bovina sola, el segundo grupo recibió 100 mg/día de lactoferrina bovina más 6×10^9 UFC/día de *Lactobacillus rhamnosus*, y el tercer grupo recibió placebo. El estudio consideró como desenlace primario la prevención del primer episodio de sepsis de origen bacterial o fúngico, y como desenlaces secundarios la mortalidad, la presencia de infecciones en el tracto urinario, enterocolitis o colonización fúngica, el riesgo de hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, la presencia de eventos adversos y, por último, el riesgo de desarrollar ROP. El seguimiento de los pacientes fue realizado hasta el momento de la muerte intrahospitalaria o el alta hospitalaria (Manzoni et al., 2009).

Con base en los resultados del estudio, la revisión encontró diferencias significativas a favor del uso de lactoferrina oral en la incidencia de ROP comparada contra placebo (un estudio, razón de momios [RR] 0,35; intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,14 a 0,85), aunque en la comparación de lactoferrina más probióticos comparada contra placebo no se encontraron diferencias (un estudio, RR 0,76; IC95% 0,39 a 1,49) (Pammi & Abrams, 2015).

La calidad de la evidencia es baja por limitaciones en la evidencia directa y la precisión (véase el cuadro 1.1 del Anexo 6).

Lactancia materna

Se encontró una revisión sistemática de la literatura con puntaje AMSTAR 7/11, que evaluó el efecto de intervenciones nutricionales y de la saturación de oxígeno por metas en la incidencia de retinopatía de la prematuridad (ROP) (Fang et al., 2016). La revisión incluyó 67 estudios experimentales y observacionales, 27 de los cuales incluyeron intervenciones nutricionales y, de manera específica, hubo dos estudios que evaluaron la asociación de la alimentación con lactancia materna comparada con la alimentación con leche de fórmula en el riesgo de ROP:

- Un estudio observacional de tipo cohorte desarrollado en Estados Unidos entre 1992 y 1993 evaluó los registros médicos de 174 recién nacidos con muy bajo peso al nacer que hubieran iniciado alimentación enteral, y en cuya historia clínica hubiera información sobre exámenes para detección de ROP y sobre la alimentación recibida. Los autores definieron como alimentación con leche materna a la administración de cualquier cantidad de leche materna, con o sin uso de suplementos y, de acuerdo al porcentaje de ingesta, el consumo fue clasificado como total, parcial alta, parcial media y parcial baja. La medición de la presencia de ROP fue realizada por oftalmólogos pediatras entre las cuatro y las seis semanas posteriores al nacimiento. El estudio no especificó los criterios para definir o clasificar la ROP (Hylander, Strobino, Pezzullo, & Dhanireddy, 2001).
- Un estudio de cohorte retrospectivo desarrollado en Israel entre 2006 y 2008 evaluó los registros de 400 recién nacidos de menos de 32 semanas de edad gestacional. Los autores compararon grupos de acuerdo a los diferentes tipos de alimentación, la cual fue definida como “leche humana solamente” o “fórmula solamente” cuando la alimentación incluyó al menos siete de ocho comidas del mismo tipo, y “principalmente leche humana” o “principalmente fórmula” cuando la alimentación incluía de cinco a seis de ocho comidas del mismo tipo. El estudio no especificó los criterios para definir ROP, así como tampoco quien evaluó a los recién nacidos (Maayan-Metzger, Avivi, Schushan-Eisen, & Kuint, 2012).
- La revisión encontró que la lactancia materna se asocia de manera significativa con una menor incidencia de ROP (dos estudios, 534 pacientes, RR 0,39; IC95% 0,17 a 0,92, I² 0%, modelo de efectos aleatorios), en comparación de los pacientes que recibieron sucedáneos de la leche materna (Fang et al., 2016).

La calidad de evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión (véase el cuadro 1.2 en el Anexo 6).

Suplementación con vitamina A

Se encontró una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 7/11) (Fang et al., 2016) que evaluó la asociación entre la administración de intervenciones nutricionales y de oxígeno y el riesgo de desarrollo de retinopatía del prematuro (ROP) (Fang 2016). La revisión incluyó 67 estudios de experimentación y observacionales; de estos, 27 estudios evaluaron intervenciones nutricionales; de estos 27, los siguientes tres estudios evaluaron el uso de la suplementación con vitamina A en la incidencia de ROP:

- Un ensayo clínico controlado realizado en Escocia incluyó 89 lactantes con menos de 32 semanas de edad gestacional y/o < 1501 g de peso al nacer que fueron asignados de manera aleatoria a un grupo para recibir suplementación con vitamina A 10 000 UI por vía intramuscular (IM), tres veces por semana a partir del día 2, durante un mínimo de dos semanas o hasta el establecimiento de la alimentación oral; el otro grupo recibía placebo. La evaluación de la función retiniana se realizó con electrorretinograma a las 36 semanas de edad posmenstrual. Los criterios para definir retinopatía no fueron descritos por los autores (Mactier et al., 2012).
- Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos incluyó 40 recién nacidos de muy bajo peso al nacer (700 a 1300 g de peso al nacer y 26 a 30 semanas de edad gestacional), que fueron asignados de manera aleatoria a un grupo para recibir suplemento de vitamina A 2000 UI por vía IM. El grupo control recibió solución salina al 0,9% desde el día 4 posnatal, hasta un total de 14 inyecciones durante 28 días. Los criterios para definir retinopatía no fueron descritos por los autores (Shenai, Kennedy, Chytil, & Stahlman, 1987).
- Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en España entre 2008 y 2012, evaluó los registros de 154 recién nacidos de < 1500 g al nacer o con una edad gestacional < 32 semanas. Los autores compararon el grupo de recién nacidos que recibió vitamina A por vía IM, 5000 IU tres veces a la semana durante los primeros 28 días de vida con un grupo de recién nacidos que no recibió suplementación con vitamina A. Los criterios para definir retinopatía no fueron descritos por los autores ni por quien evaluó la ROP en los recién nacidos (Uberos, Miras-Baldo, Jerez-Calero, & Narbona-Lopez, 2014).

La revisión encontró que la suplementación nutricional con vitamina A se asocia con una menor frecuencia de cualquier grado de retinopatía del prematuro (tres estudios, 282 participantes; RR 0,67; IC95% 0,46 a 0,97; I² 0%, modelo de efectos aleatorios). Por otro lado, los autores de la revisión no encontraron diferencias significativas en cuanto al desenlace de mortalidad asociado con la suplementación nutricional con vitamina A (cuatro estudios, 436

participantes, RR 0,80; IC95% 0,55 a 1,18; I² 0%, modelo de efectos aleatorios) (Fang et al., 2016).

La calidad de evidencia fue muy baja debido a las limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión (véase el cuadro 1.3 en el Anexo 6).

Suplementación con vitamina E

Se encontró una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 7/11) (Fang et al., 2016) que evaluó el efecto de intervenciones nutricionales y de administración de oxígeno en el riesgo de desarrollo de retinopatía de la prematuridad (ROP) (Fang 2016). La revisión incluyó 67 estudios de experimentación y observacionales, de los cuales 27 eran específicos para intervenciones nutricionales; entre estos, los siguientes siete estudios evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina E en la incidencia de ROP:

- Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos entre 1979 y 1981 evaluó el efecto de la vitamina E profiláctica sobre la incidencia y la gravedad de la ROP. Este estudio incluyó 424 recién nacidos con un peso al nacer < 2000 g o una edad gestacional < 36 semanas. Los recién nacidos se asignaron a dos grupos en forma aleatoria para recibir vitamina E por vía parenteral y luego por vía oral a dosis de 5 mg/dL o para recibir placebo. Los recién nacidos fueron evaluados por dos oftalmólogos cada semana hasta los tres años de edad. Para el diagnóstico de ROP usaron la clasificación de Schaffer-Quinn modificada, que se corresponde de manera estrecha con la clasificación internacional de la ROP (ICROP). Los grados 1 y 2 de la ICROP se incluyen en el grado 2 de la clasificación de Schaffer-Quinn. Los grados 3, 4 y 5 son idénticos en ambas clasificaciones (Johnson et al., 1989).
- Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos entre 1980 y 1982 evaluó el efecto de la vitamina E profiláctica sobre la incidencia y la gravedad de la ROP. El estudio incluyó 287 recién nacidos con un peso al nacer < 1500 g o una edad gestacional < 33 semanas. Los recién nacidos fueron asignados en forma aleatoria para recibir placebo o vitamina E, 20 mg/kg por vía IV los días 1 y 2; se continuó con 100 mg/kg/día hasta que la retina se estabilizó o hasta el año de edad. Los niños fueron evaluados desde los cuatro hasta los seis meses de edad por un oftalmólogo cada cuatro semanas y hasta seis meses después de haberse estabilizado los cambios de la retina. Para el diagnóstico de ROP se utilizó la clasificación de Reese y Stepanik (Phelps, Rosenbaum, Isenberg, Leake, & Dorey, 1987).
- Un ensayo clínico controlado, denominado estudio parenteral o fase I, realizado en Canadá entre 1978 y 1981, evaluó el efecto de la administración de vitamina E por vía

parenteral sobre la incidencia y la gravedad de la ROP. El estudio incluyó a 99 recién nacidos con un peso al nacer entre 750 y 1500 g. Los recién nacidos fueron asignados en forma aleatoria al grupo control para recibir placebo y al grupo intervención para recibir dos dosis de 25 mg de vitamina E por vía IM, con la primera dosis administrada dentro de las 12 h posteriores al nacimiento y la segunda dosis 12 h después de la primera, seguida de 20 mg por vía IM al día durante los siguientes 14 días y luego cinco dosis por vía IM cada 3 días. Los recién nacidos fueron evaluados por un oftalmólogo pediatra a las cuatro semanas de edad, y luego a intervalos que dependían de los hallazgos oftalmológicos iniciales. Todos los niños fueron reevaluados antes del alta. La estadificación de la retinopatía fue descrita con base en los criterios de Payne y Patz (Finer, Schindler, Grant, Hill, & Peters, 1982).

- Un estudio de cohorte prospectivo anidado en el ensayo clínico anterior y denominado como “estudio oral fase II” fue realizado por los autores entre el 1 de mayo y el 1 de julio de 1982. La cohorte expuesta fueron 44 recién nacidos que recibieron vitamina E por vía oral en las 12 horas posteriores al nacimiento, y 8 que recibieron vitamina E por vía oral luego de 39 horas de edad. La cohorte no expuesta fueron 23 lactantes de la fase I que no recibieron vitamina E oral. La vitamina E oral se administró inicialmente una vez al día en una dosis de 100 mg, seguida por 200 mg/día por vía oral hasta el egreso. Para los niños con evidencia de retinopatía, la vitamina E por vía oral se continuó después del alta hasta que la enfermedad ocular se consideró estabilizada. Los recién nacidos fueron evaluados por un oftalmólogo pediatra. La estadificación de la retinopatía fue descrita con base en los criterios de Payne y Patz (Finer, Schindler, Peters, & Grant, 1983).
- Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos entre 1979 y 1980 evaluó el efecto de la vitamina E para prevenir la incidencia de la ROP. Incluyó 101 recién nacidos con un peso al nacer < 1500 g. Los recién nacidos fueron asignados en forma aleatoria al grupo intervención, donde recibían vitamina E por vía oral 100 mg/kg/día y al grupo control, donde recibían vitamina E por vía oral 5 mg/kg/día. Los recién nacidos fueron evaluados mediante oftalmoscopia indirecta por un oftalmólogo durante la tercera semana de vida y luego una vez por semana. Para la estadificación de la gravedad de la ROP se utilizó la clasificación de McCormick. En esta clasificación, el grado 1 representa neovascularización de la retina, el grado 2 neovascularización en el vítreo y el grado 3 neovascularización vítreo con incremento de la dilatación y tortuosidad de los vasos. Los recién nacidos con retinopatía grado 3 fueron retirados del estudio y recibieron tratamiento quirúrgico (Helen Mintz, Hittner et al., 1981).

- Un estudio de cohorte prospectivo realizado en Estados Unidos en 1981 evaluó el efecto de la vitamina E para prevenir la incidencia de la ROP. El estudio incluyó 120 recién nacidos con un peso al nacer < 1500 g. El estudio incluyó como cohorte expuesta los lactantes admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales en el año 1981 quienes recibieron vitamina E por vía oral 100 mg/kg/día. La cohorte no expuesta fueron los recién nacidos admitidos en la misma unidad en el año 1980 que habían recibido vitamina E por vía oral 5 mg/kg/día. Los recién nacidos fueron evaluados mediante oftalmoscopia indirecta por un oftalmólogo durante la tercera semana de vida y luego una vez por semana. Para la estadificación de la gravedad de la ROP se utilizó la clasificación de McCormick, que fue modificada para distinguir entre el desprendimiento parcial y el desprendimiento total de retina (Helen Mintz Hittner et al., 1983).
- Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos evaluó el efecto de la vitamina E en el desarrollo de la ROP. Incluyó 74 recién nacidos con un peso al nacer < 1500 g. Los recién nacidos fueron asignados de forma aleatoria para recibir, en las primeras 24 horas de vida, vitamina E o vitamina E más placebo. Todos los recién nacidos recibieron una solución intravenosa que contenía 2,5 UI de vitamina E/litro. Se administraron dosis de 20 mg/kg por vía intramuscular al ingreso y 24, 48 y 168 horas después. Si el niño no toleraba la alimentación y los suplementos vitamínicos, se administraron dosis adicionales dos veces por semana. En el estudio no queda claro cuál fue la diferencia entre el grupo placebo y el grupo intervención. Los exámenes oftalmológicos fueron realizados por un especialista en retina usando un oftalmoscopio binocular indirecto de 20 dioptrías o 33 dioptrías, después de la interrupción de la administración del oxígeno suplementario y antes del alta hospitalaria. Para la estadificación de la gravedad de la ROP, los autores desarrollaron un sistema de clasificación para calificar los hallazgos de la retina (Puklin, Simon, & Ehrenkranz, 1982).
- A partir de esta revisión se pudo establecer que la suplementación adicional con vitamina E se asocia a una menor frecuencia de retinopatía grave de la prematuridad (siete estudios, 1106 participantes, RR 0,49; IC95% 0,24 a 0,98; I² 29%, modelo de efectos aleatorios) en comparación con los que recibieron dosis estándares de vitamina E. Por otro lado, la revisión no encontró diferencias significativas en cuanto al desenlace de mortalidad asociado con la suplementación adicional con vitamina E (tres estudios, 307 participantes, RR 0,75; IC95% 0,46 a 1,23) (Fang et al., 2016).

La calidad de la evidencia fue baja por las limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión (véase el cuadro 1.4 en el Anexo 6).

Suplementación con inositol

Se encontró una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 7/11) que evaluó el efecto de la administración de intervenciones nutricionales y de oxígeno en la incidencia de retinopatía de la prematuridad (ROP) (Fang et al., 2016). La revisión incluyó 67 estudios de experimentación y observacionales, de los cuales 27 evaluaron de forma específica el efecto de intervenciones nutricionales; dos estudios evaluaron el efecto de la suplementación con inositol:

- Un ensayo clínico controlado con placebo llevado a cabo en Finlandia entre 1985 y 1989 evaluó el efecto de la administración de inositol por vía IV en los primeros cinco días de vida en 221 recién nacidos (de 24 a 32 semanas de edad gestacional, con un peso al nacer < 2000 g, de 2 a 10 horas de edad y en ventilación mecánica). El grupo intervención recibió inositol por vía IV 80 mg/kg/día durante cinco días. El grupo control recibió glucosa al 5%. LA ROP fue evaluada por un oftalmólogo pediatra según la Clasificación Internacional, desde las cuatro a seis semanas de edad y hasta los 12 meses (Hallman, Bry, Hopppu, Lappi, & Pohjavuori, 1992).
- Un ensayo clínico controlado realizado en Estados Unidos entre 1994 y 1998 evaluó la relación entre los niveles de inositol y la ROP en 88 recién nacidos prematuros con peso al nacer < 1500 g. El grupo control recibió una fórmula que contenía 242 $\mu\text{mol/L}$ de inositol. El grupo intervención recibió una alta concentración de inositol (2500 $\mu\text{mol/L}$, sin que se indicara durante cuánto tiempo). LA ROP fue evaluada por un oftalmólogo pediatra, según la Clasificación Internacional, como moderada (estadios 1 y 2) o grave (estadios 3 y 4) (Friedman et al., 2000).

A partir de esta revisión sistemática, se pudo demostrar que cuando se comparó frente a la no suplementación con inositol, el grupo de participantes asignados a recibir suplementación nutricional con inositol, presentaron una menor frecuencia de retinopatía grave de la prematuridad (dos estudios, 297 participantes, RR 0,14; IC95% 0,03 a 0,69; I^2 0%, modelo de efectos aleatorios). La revisión no reportó la frecuencia de eventos adversos de las comparaciones (Fang et al., 2016).

La calidad de evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia y la precisión (véase el cuadro 1.5 en el Anexo 6).

Pobre ganancia de peso luego del nacimiento

Se encontraron dos estudios observacionales realizados en Suecia, los cuales evaluaron la posible asociación entre la ganancia de peso luego del nacimiento y los niveles de factor de crecimiento insulínico en la incidencia de ROP en recién nacidos prematuros con menos de

32 semanas de edad gestacional nacidos entre los períodos de 1999 a 2001 y de 2004 a 2007 (Hellstrom et al., 2009; Lofqvist et al., 2006).

El estudio realizado en el período de 1999 a 2001 incluyó 79 recién nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional en quienes se pudiera realizar el seguimiento por al menos 40 semanas y que no tuvieran anomalías congénitas. Todos los participantes fueron tamizados para ROP mediante oftalmoscopia indirecta de acuerdo a los protocolos locales. Para la clasificación de la ROP se utilizaron los criterios ICROP de 1984; además, a todos se les realizaron mediciones semanales de los niveles de factor de crecimiento insulínico. Con base en los resultados de este período, los autores construyeron un modelo predictivo para determinar las variables perinatales y posnatales asociadas a los desenlaces de ROP estadio 1, ROP grado 3 o ROP tratada. Este modelo encontró que los factores que mejor predecían el riesgo de ROP eran la edad gestacional al nacer (punto de corte no reportado, R^2 de Nagelkerke: 0,43), el peso al nacer (punto de corte no reportado, R^2 de Nagelkerke: 0,36), la ganancia de peso posnatal (punto de corte no reportado, R^2 de Nagelkerke: 0,35) y los niveles de factor de crecimiento insulínico (punto de corte no reportado, R^2 de Nagelkerke: 0,29). Como consecuencia de estos hallazgos, los autores diseñaron un sistema de vigilancia en el que si un niño se alejaba de forma significativa del modelo de referencia, se generaba una alerta de alto riesgo de desarrollo de ROP proliferativa. Al probar el sistema de alerta en los 79 pacientes, el sistema generó la alerta de alto riesgo al menos cuatro semanas antes del inicio de la ROP en estadio 3 y al menos cinco semanas antes del inicio del tratamiento de la ROP (Lofqvist et al., 2006).

Luego, los autores de este primer estudio realizaron otro estudio (Hellstrom et al., 2009), el cual evaluó de manera retrospectiva a 353 prematuros con edad gestacional igual o menor a 32 semanas nacidos en el período de 2004 a 2007 en Suecia y que habían sido tamizados para ROP mediante fondo de ojo con pupila dilatada. En esta ocasión, los autores querían determinar si solo las mediciones semanales del peso posnatal del prematuro podían predecir, de manera adecuada, el incremento del riesgo de ROP mediante la construcción del algoritmo WINROP para tamización. Este algoritmo medía el comportamiento del aumento o restricción del crecimiento posnatal: en caso en de que se encontrara un retraso significativo en el crecimiento, el algoritmo evaluaba la edad gestacional (punto de corte: 29 semanas) y el peso al nacimiento (punto de corte: 850 g) para así determinar el riesgo alto o bajo de ROP. Con este nuevo sistema de alarma, los autores evaluaron su rendimiento operativo usando como estándar de referencia el desarrollo de ROP en estadio 3, la cual fue clasificada según los criterios ICROP de 1984 y las recomendaciones de manejo del estudio ETROP de 2003. Los autores del estudio encontraron que la presencia de esta alarma basada en el crecimiento extrauterino tiene una sensibilidad del 100% (IC95% 9,7% a 100%), un

valor predictivo positivo del 41,1% y un valor predictivo negativo del 100% en la detección de ROP (Hellstrom et al., 2009).

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en riesgo de sesgos e imprecisión.

Eritropoyetina (EPO)

EPO temprana versus placebo

Se encontró una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 11/11) que evaluó la efectividad y seguridad de la administración temprana de eritropoyetina (hasta los ocho primeros días después del nacimiento) en cualquier dosis o esquema de ruta de administración en recién nacidos prematuros o de bajo peso. Los autores consideraron como desenlace primario la proporción de niños expuestos a una o más transfusiones de sangre y, como parte de los desenlaces secundarios, el riesgo de retinopatía de la prematuridad. La revisión incluyó 27 estudios (2293 pacientes), de los cuales 11 (1464 pacientes) evaluaron el uso de eritropoyetina temprana versus placebo o no tratamiento para la prevención de retinopatía del prematuro (Ohlsson & Aher, 2014).

De los ocho estudios que reportaron el desenlace de ROP, estos siete estudios (982 pacientes) reportaron la frecuencia de ROP grave y fueron incluidos en el metanálisis de la revisión:

- Un ensayo clínico aleatorizado desarrollado en Estados Unidos que incluyó 16 prematuros con edad gestacional igual o menor a 32 semanas, con peso al nacer menor o igual a 1000 g sin anomalías congénitas mayores, los cuales fueron asignados de forma aleatoria a la administración de eritropoyetina de 400 U/kg tres veces por semana por vía IV o subcutánea (SC) o a la administración de placebo (inyecciones SC simuladas cuando los pacientes no tenían acceso venoso). Dentro de las evaluaciones del seguimiento, el estudio realizó mediciones relacionadas con el neurodesarrollo, el crecimiento, la detección de anomalías auditivas y visuales. Como desenlaces de interés, los autores evaluaron la incidencia de displasia broncopulmonar, ductus arterioso persistente y retinopatía de la prematuridad en estadio 3 o mayor, según los criterios ICROP de 1984. El tiempo de seguimiento fue entre 18 y 22 meses (Bierer, Peceny, Hartenberger, & Ohls, 2006).
- Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase II desarrollado en los años 2005 y 2006, el cual incluyó 122 recién nacidos con edad gestacional de entre 24 y 31 semanas sin anomalías genéticas ni congénitas que afectaran el neurodesarrollo. Estos pacientes fueron asignados de forma aleatoria a la administración intravenosa IV de eritropoyetina humana recombinante (EPOrh) a dosis de 3000 U/kg de peso al nacer o a la administración de placebo (solución salina al 0,9%, 1 mL/kg de peso al nacer).

Las intervenciones se administraron en el período de las primeras 42 horas después del nacimiento. Los desenlaces de seguridad primarios evaluados por el estudio fueron a corto plazo e incluyeron daño cerebral, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y ROP, la cual fue clasificada según los criterios ICROP de 1987. Los desenlaces fueron medidos hasta el momento del alta hospitalaria (Fauchere et al., 2008).

- Un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, desarrollado en Austria, incluyó 40 pacientes con peso al nacer menor o igual a 800 gramos y edad gestacional al nacimiento menor o igual a 32 semanas, sin presencia de enfermedad hemolítica, hemorragia mayor, síndrome de transfusión gemelo a gemelo, malformaciones congénitas mayores o anomalías gastrointestinales conocidas. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir una dosis de 300 U/kg/día de eritropoyetina por vía IV o una dosis por vía SC de 700 U/kg tres veces por semana si el acceso intravenoso no estaba disponible, más suplementación con hierro, ácido fólico, vitamina B12 y vitamina E. Por otro lado, el grupo de no tratamiento recibió solo hierro, ácido fólico y vitamina E. Ambas intervenciones fueron administradas hasta que cumplieran una edad gestacional de 40 semanas o recibieran el alta hospitalaria. Dentro de los desenlaces de interés, estaban el desarrollo de hemorragia intraventricular, los cambios en las pruebas de sangre y la presencia de retinopatía de la prematuridad (Haiden et al., 2005). Los autores no especificaron el tiempo de seguimiento para la medición de los desenlaces.
- Un ensayo clínico desarrollado en 12 países europeos el cual incluyó, en una primera publicación, 241 recién nacidos con muy bajo peso al nacer, quienes al cumplir los tres días de nacimiento fueron asignados en forma aleatoria a una dosis subcutánea de 250 U/kg de EPOrh tres veces por semana desde el día 3 hasta el 42 (17 dosis). El grupo control no recibió tratamiento; ambos grupos recibieron una dosis de hierro (2 mg/día) por vía oral desde el día 14 de tratamiento. El tratamiento fue definido como exitoso si el paciente no necesitaba transfusiones y si tenía un valor de hematocrito en sangre venosa no menor al 32% durante el tiempo de estudio. Dentro de la evaluación de eventos adversos, se incluyó la evaluación de la retinopatía del prematuro, la cual se presentó en 19 pacientes durante el estudio y fue clasificada como de grados I, II y III, sin otra especificación (Maier et al., 1994).
- Un ensayo clínico, el cual fue realizado en 14 centros en cuatro países europeos entre 1998 y 1999, donde se incluyeron 219 recién nacidos con bajo peso extremo y edad gestacional al nacer menor a 30 semanas, sin cardiopatía enfermedad, malformaciones

congénitas mayores ni antecedentes de administración de medicamentos durante el embarazo. Los 219 integrantes del estudio fueron asignados de forma aleatoria al tercer día de vida a uno de los siguientes tres grupos: dosis temprana de eritropoyetina (de la semana 1 a la semana 9, dosis de 250 U/kg tres veces por semana), dosis tardía de eritropoyetina (de la semana 3 a la semana 6, dosis de 250 U/kg tres veces por semana) o no administración de EPO (grupo placebo). Todos los pacientes incluidos recibieron hierro enteral en dosis de 3-9 mg/kg/día desde la primera semana y fue ajustado de acuerdo a los valores de saturación de transferrina. El desenlace principal fue el éxito del uso de eritropoyetina en la disminución de la necesidad de transfusiones de sangre en la población y, dentro de los eventos adversos, se evaluó la aparición de retinopatía de la prematuridad, la cual fue diagnosticada según la clasificación internacional de ICROP del año 1984 (Maier et al., 2002).

- Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico desarrollado en Estados Unidos entre 1997 y 1998 incluyó 172 recién nacidos con peso al nacer menor o igual a 1250 gramos, sin antecedente de anomalías congénitas mayores, prueba de antiglobulina positiva, evidencia de coagulopatía, convulsiones, presión sistólica inferior a 100 mmHg o un conteo de neutrófilos inferior a 500/ μ L. Los integrantes del estudio fueron asignados de forma aleatoria a recibir una dosis de eritropoyetina 400 U/Kg tres veces a la semana o a recibir placebo. La terapia fue iniciada cuatro días después del nacimiento y hasta la semana 35 posmenstrual. La aleatorización fue estratificada por centro y peso de los pacientes. Como cointervenciones, los pacientes recibieron hierro por vía IV, y vitamina E y suplementos de folatos por vía enteral. Como desenlaces, se evaluaron los cambios en los parámetros de laboratorio, los requerimientos de transfusión, las alteraciones del neurodesarrollo y la presencia de eventos adversos, dentro de los cuales se incluyó la ROP, diagnosticada según los criterios ICROP de 1984, sin otra especificación (Ohls et al., 2004; Ohls et al., 2001).
- Un ensayo clínico desarrollado en Italia en el año 1998 evaluó la incidencia de ROP en 230 pacientes con edad gestacional menor a 30 semanas o pacientes con edad gestacional al nacer entre 31 y 34 semanas con signos de síndrome de distrés respiratorio que requirieran ventilación mecánica. Estos fueron asignados en forma aleatoria a dos grupos: el grupo de tratamiento, que consistió en el uso de dosis de eritropoyetina por vía IV 300 U/kg tres veces a la semana y suplemento de hierro por vía IV (1 mg/kg/día) desde la segunda hasta la séptima semanas de vida, mientras que el grupo control fueron aquellos que no recibieron EPO ni suplementación con hierro (Romagnoli, 2000). Como desenlaces reportados, los autores incluyeron la incidencia de ROP, sin especificar la clasificación usada, y la correlación de la incidencia de ROP

y los niveles de ferritina sérica. El estudio fue desarrollado en tres años y los autores no especificaron el tiempo en el cual se midieron los desenlaces.

- Los autores de la revisión no encontraron diferencias significativas en la incidencia de ROP grave (estadios 3 o 4) asociada al uso de EPO temprana (siete estudios, 801 pacientes, RR 1,37; IC95% 0,87 a 2,17; I² 0%, modelo de efectos fijos). No se encontraron diferencias en la incidencia de retinopatía de la prematuridad en cualquier estadio (ocho estudios, 982 pacientes, RR 0,99; IC95% 0,81 a 1,21; I² 0%, modelo de efectos fijos). En lo referente a la ocurrencia de efectos secundarios, la revisión encontró que nueve ensayos reportaron de forma explícita la ausencia de efectos secundarios y que un estudio reportó que estos fueron mínimos sin encontrar diferencias entre los grupos, sin brindar información cuantitativa (Ohls et al., 2013) (Ohlsson & Aher, 2014).

La calidad de la evidencia es baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión (véase el cuadro 1.6 en el Anexo 6).

EPO temprana versus EPO tardía

Se encontró una revisión sistemática Cochrane (con puntaje AMSTAR 11/11) (Aher SM & Ohlsson A, 2012.) que evaluó la efectividad y seguridad de la iniciación temprana (antes de los ocho días después del nacimiento) versus la iniciación tardía (entre los 8 a 28 días después del nacimiento) de eritropoyetina en la reducción de la necesidad de transfusiones de sangre en recién nacidos prematuros (nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional) o con bajo peso al nacer (peso al nacer menos a 2500 gramos). Los autores consideraron como desenlace primario el uso de una o más transfusiones de sangre (glóbulos rojos desplasmatisados) y, como parte de los desenlaces secundarios, el riesgo de retinopatía de la prematuridad y como análisis *post hoc* la frecuencia de efectos secundarios.

Los autores de la revisión incluyeron dos ensayos clínicos aleatorizados (268 pacientes):

- Un ensayo clínico cegado aleatorizado multicéntrico realizado en siete hospitales privados en Argentina entre julio de 1996 y octubre de 1997, el cual incluyó 114 recién nacidos con peso al nacer menor de 1250 gramos y edad gestacional al nacer menor de 32 semanas sin enfermedad hemolítica o hemorrágica, infección intrauterina, hipertensión sistémica, neutropenia, ni anomalías genéticas o congénitas. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir dos esquemas de administración de EPOrh. El grupo de administración temprana recibió EPOrh 1250 U/kg/semana en cinco dosis, iniciando la primera dosis antes de las primeras 72 horas de vida y hasta las 14 semanas. El grupo de administración tardía recibió placebo en las etapas tempranas. A las tres semanas de vida, los dos grupos recibieron EPOrh a 750 U/kg/semana en tres

dosis. Como cointervenciones, todos los pacientes recibieron suplementos de hierro y ácido fólico por vía oral. Como desenlace principal, el ensayo evaluó el número de transfusiones durante las primeras dos semanas de vida y el número de transfusiones requeridas por paciente. Otros desenlaces incluidos fueron el uso de una o más transfusiones, mortalidad durante la estancia hospitalaria, hemorragia intraventricular (grados III y IV), ganancia de peso, retinopatía de la prematuridad (durante el período de estudio y entre de los pacientes examinados durante el primer año de vida) y el síndrome de muerte súbita. El seguimiento de los pacientes fue de un mínimo de seis meses después del alta hospitalaria (Donato et al., 2000).

- Un ensayo clínico desarrollado en 14 centros de cuatro países europeos entre mayo de 1998 y junio de 1999, el cual incluyó 219 pacientes con peso al nacer entre 500 y 999 g y edad gestacional menor de 30 semanas, sin cardiopatía cianósica, malformaciones congénitas mayores ni antecedentes de administración de medicamentos durante el embarazo. Los recién nacidos fueron asignados de forma aleatoria a tres grupos de la siguiente manera: el grupo de EPO temprana recibió 250 U/kg tres veces por semana por IV o SC iniciando la administración entre los tres y los cinco días de vida y fue completada hasta que los pacientes cumplieron 65 a 68 días de vida. El grupo de EPO tardía recibió la misma dosis, pero la primera fue administrada a las tres semanas de nacimiento y fue culminada una vez los pacientes cumplieron 65 a 68 días de vida. El tercer grupo fue el que recibió placebo. Todos los pacientes recibieron hierro por vía enteral en dosis de 3 a 9 mg/kg/día desde la primera semana y estos valores fueron ajustados de acuerdo a los valores de saturación de transferrina. El desenlace principal fue el éxito del tratamiento, definido como la no necesidad de transfusiones y un valor de hematocrito superior al 30% durante todo el tiempo de tratamiento; otros desenlaces incluidos fueron el uso de una o más transfusiones, el promedio de transfusiones por paciente, el volumen de sangre transfundida (mL/kg/día), la mortalidad durante la estancia hospitalaria, la duración de la estancia hospitalaria y la presencia de retinopatía de la prematuridad, clasificada según los criterios ICROP del año 1984 (Maier et al., 2002).

Los autores de la revisión reportaron diferencias estadísticamente significativas en aumento del riesgo de la retinopatía de la prematuridad en cualquier los estadios cuando se utiliza el esquema temprano de EPO (dos estudios, 191 pacientes, RR 1,40; IC95% 1,05 a 1,86; I2 86%, modelo de efectos fijos), sin encontrar diferencias para el estadio 3 o mayor (dos estudios, RR 1,56; IC95% 0,71 a 3,41; I2 0%, modelo de efectos fijos). En lo referente a la ocurrencia de efectos secundarios, la revisión encontró que un ensayo reportó de forma explícita la ausencia de efectos secundarios en todas las intervenciones incluidas (Aher SM & Ohlsson A, 2012.).

La calidad de la evidencia es baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y la consistencia (véase el cuadro 1.7 en el Anexo 6).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La búsqueda de la evidencia relacionada con suplementos nutricionales identificó revisiones sistemáticas de alta calidad, lo cual permitió generar recomendaciones considerando el beneficio y riesgo de los niños prematuros y el riesgo asociado a desarrollar ROP. En las guías se identificaron recomendaciones y puntos de buena práctica pero la evidencia no estaba asociada de manera directa a la ocurrencia de ROP, sino al cuidado neonatal general, por lo cual no se incluyeron.

El panel de expertos señaló que la evidencia asociada a la leche materna como factor protector de ROP permite generar una recomendación fuerte a favor, dados los grandes beneficios generales de la leche materna en la salud de los niños prematuros, la preferencia de los clínicos y de los padres. En algunos países como Argentina, la lactoferrina por vía oral no se encuentra disponible, por lo que la primera opción para la administración de lactoferrina es la leche materna. No se encontró evidencia directa que recomiende el calostro, aunque se generó una recomendación por evidencia indirecta derivada de leche materna como un factor protector de ROP (Alexander et al., 2016).

Se generó una recomendación de desarrollar un sistema de alarma para la de riesgo de ROP en las unidades neonatales. No se especifica el sistema debido a la variabilidad en la efectividad de la evidencia y experiencia de algunos miembros del panel. Cada país y cada unidad puede crear el sistema de alarma mas útil para su contexto. Estos sistemas pueden predecir el riesgo, pero no reemplazan los exámenes y el tamizaje tradicional. Con respecto a la eritropoyetina, no se recomienda administrar ni antes ni después de ocho días, por lo cual no se presenta la temporalidad en la recomendación.

En el cuadro 1 se presentan, de forma general, los juicios de valor del primer grupo de recomendaciones con base en las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 1. JUICIOS DE VALOR DEL PRIMER GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente No	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

*NC: no corresponde

En el cuadro 2 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 2. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

GRADO DE RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	1	Se recomienda el uso de la alimentación enteral utilizando leche humana o calostro en recién nacidos prematuros por su efecto protector en la incidencia de ROP. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Débil a favor	2	Se sugiere la administración de lactoferrina oral por su efecto en la reducción de la incidencia de ROP en los países que esté disponible. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Débil a favor	3	Se sugiere crear un sistema de alarma de riesgo de ROP en las unidades de cuidados neonatales que evalúe la edad gestacional, ganancia de peso y el peso al nacimiento con el fin de determinar el riesgo de ROP. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Débil a favor	4	Se sugiere suplementación con vitamina A, vitamina E o inositol a los recién nacidos prematuros por su efecto en la incidencia de ROP. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Fuerte en contra	5	No se recomienda administrar eritropoyetina, debido a que aumenta la incidencia de ROP grave. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

ROP, retinopatía del prematuro.

Administración de oxígeno

Uso restringido versus uso liberal de oxígeno

La búsqueda identificó una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 10/11) (Askie, Henderson-Smart, & Ko, 2009) que evaluó el efecto de la administración restrictiva versus la administración liberal de oxígeno suplementario en los niveles de concentración de oxígeno en la sangre, la mortalidad, la función pulmonar, el crecimiento y desarrollo y la presencia de retinopatía de la prematuridad en recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer. La revisión incluyó estudios en recién nacidos con edad gestacional menor de 37 semanas o peso al nacer menor de 2500 g que hubieran recibido oxígeno suplementario. Como comparaciones, se consideraron tanto la administración restringida versus la administración liberal de oxígeno como la fijación de metas de concentración de oxígeno elevadas versus las mismas metas bajas. Los desenlaces principales de la revisión fueron la presencia de ROP, la mortalidad, la apnea del prematuro, la enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar), y las alteraciones del crecimiento, neurodesarrollo y de la función visual a largo plazo. Como resultado de este proceso, los autores recuperaron seis estudios, de los cuales los siguientes cuatro estudios midieron desenlaces relacionados con la función visual o la presencia de ROP o de fibroplasia retrolenticular:

- Un ensayo clínico doble ciego multicéntrico desarrollado en ocho centros en Australia entre 1996 y 2000, incluyó 358 recién nacidos con edad gestacional al nacimiento menor de 30 semanas quienes persistieran con oxígeno suplementario a las 32 semanas de edad posmenstrual, sin anomalías congénitas, cirugías mayores o presencia de algún síndrome de alteración intracraneana grave. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos: uno que debía obtener una meta de saturación de oxígeno entre 91% y 94% (saturación estándar) y otro grupo que debía tener una meta de saturación de oxígeno entre 95% y 98% (saturación alta). Como desenlaces primarios se consideraron el crecimiento (por peso, talla y circunferencia cefálica) y la presencia de una anomalía mayor tal como ceguera, parálisis cerebral o alteración del puntaje de la escala de desarrollo mental de Griffiths; como desenlaces secundarios, los autores consideraron el tiempo de la terapia con oxígeno, el tiempo de ventilación asistida, la duración de la estancia hospitalaria, el estrés de los padres y la presencia de ROP, la cual fue medida según los criterios ICROP de 1984. El seguimiento de los pacientes fue hasta que estos cumplieran el año de edad corregido (Askie, Henderson-Smart, Irwig, & Simpson, 2003).
- Un ensayo clínico controlado desarrollado en 18 hospitales de Estados Unidos en 1956 evaluó el impacto clínico de dos esquemas de administración de oxígeno en 786 recién

nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1500 g y que hubieran sobrevivido las primeras 48 horas de nacimiento. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos: uno recibió oxígeno suplementario por 28 días (administración rutinaria) y el otro grupo recibió oxígeno de acuerdo a criterio del pediatra (grupo de oxígeno a discreción). Los últimos nueve meses del estudio, todos los pacientes recibieron oxígeno a criterio del pediatra. Los desenlaces que reportaron los autores fueron la mortalidad, la incidencia de fibroplasia retrolenticular activa y cicatricial y la regresión espontánea de la fibroplasia retrolenticular. El tiempo de seguimiento mínimo fue de dos meses y medio y fue realizado en 586 pacientes (Kinsey, 1956).

- Un ensayo clínico aleatorizado realizado en Estados Unidos en 1954 evaluó el efecto de la administración de oxígeno en la incidencia de fibroplasia retrolenticular en 64 recién nacidos con un rango de peso al nacer entre 1000 y 1850 g. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a cuatro brazos de tratamiento: un grupo recibió concentraciones altas de oxígeno (concentración promedio de oxígeno del 68%), otro grupo recibió altas concentraciones de oxígeno más estrógenos por vía oral (3 mg de estradiol en 0,75 cc de propilenglicol una vez al día desde el día 3 de nacimiento hasta obtener un peso de 2000 gr), el tercer grupo recibió concentraciones bajas de oxígeno (administración de oxígeno solo si presentaban cianosis, concentración media de oxígeno del 38%) y el cuarto grupo recibió bajas concentraciones de oxígeno más estrógenos por vía oral. Para la detección de la fibroplasia retrolental se realizaron exámenes semanales, los cuales culminaron cuando los pacientes cumplían los tres meses de edad. Los autores no especificaron los criterios diagnósticos para la clasificación de la fibroplasia retrolental (Lanman, Guy, & Dancis, 1954).
- Un ensayo clínico controlado desarrollado en Estados Unidos entre 1951 y 1953 incluyó 120 pacientes con peso al nacer menor a 1590 g, los cuales fueron asignados a dos grupos: un grupo recibió oxígeno a concentraciones entre el 60% y el 70% durante 25 días, mientras que el segundo grupo recibió oxígeno a dosis restringidas (con una concentración menor del 40% y con indicaciones clínicas específicas). El desenlace de interés fue la presencia de fibroplasia retrolental, la cual fue clasificada por los criterios de Reese et. al del año 1953 y el seguimiento fue a 24 meses (A. Patz, 1954; Arnall Patz, 1957; A. Patz, Hoeck, & De La Cruz, 1952).

Debido a la diferencia en el diagnóstico de retinopatía, los autores de la revisión decidieron asignar la categoría “fibroplasia retrolental grado 3 cicatricial” a la categoría “retinopatía de la prematuridad etapa 5/ceguera”. Con base en esto, los autores de la revisión establecieron que cuando se comparó frente a administración liberal de oxígeno, el grupo de participantes

asignados a recibir administración restringida de oxígeno experimentaron una frecuencia menor de retinopatía de la prematuridad tipo cicatricial (dos estudios, 221 participantes, RR 0,26; IC95% 0,11 a 0,58), aunque no se documentó diferencia entre los grupos en cuanto a la frecuencia de muerte neonatal (dos estudios, 298 participantes, RR 1,23; IC95% 0,80 a 1,90). Por otro lado, en lo concerniente a la categoría “fibroplasia retrolenticular vascular grado 1 y grado 2”, los autores homologaron este estadio con “ROP estadios 3 y 4”. Con esta clasificación, los autores de la revisión reportaron que el grupo de participantes asignados a recibir administración restringida de oxígeno experimentaron una frecuencia menor de retinopatía de la prematuridad tipo vascular (dos estudios, 341 participantes, RR 0,34; IC95% 0,25 a 0,46) (Askie et al., 2009).

En cuanto al estudio que midió de forma directa el desenlace de ROP de acuerdo a las metas de oxigenación, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el período neonatal tardío (incidencia de ROP mayor a estadio 2: RR 1,29 e IC95% 0,77 a 2,16 en un estudio con 358 pacientes; incidencia de ROP estadio 4 o 5 o ceguera: RR 5,06 e IC95% 0,60 a 42,85 en un estudio con 358 pacientes) (Askie et al., 2009). Al realizar la actualización de la búsqueda de la revisión, no se encuentran nuevos estudios primarios.

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la no disponibilidad de evidencia directa y la precisión (véase el cuadro 1.8 en el Anexo 6).

Presión positiva continua (CPAP) nasal

La búsqueda identificó una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 7/11) (Schmolzer et al., 2013) que evaluó el papel de la presión positiva continua (CPAP) nasal iniciada al nacer para la prevención de la muerte y de la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros. Los desenlaces evaluados fueron muerte o displasia broncopulmonar (definida como la necesidad de soporte de oxígeno o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad gestacional corregida), y dentro de los desenlaces secundarios incluyeron la incidencia de retinopatía de la prematuridad grave, sin otra especificación. La revisión incluyó cuatro ensayos clínicos controlados que reclutaron 2780 participantes y en los que se evaluó la intervención de interés. Los estudios incluidos se realizaron en recién nacidos prematuros de entre 24 y 29 semanas de edad gestacional, a quienes se les asignó de forma aleatoria a recibir presión positiva continua nasal (CPAP, por sus siglas en inglés) o intubación endotraqueal y ventilación mecánica como soporte respiratorio inicial.

Cuando se comparó frente a intubación endotraqueal y ventilación mecánica, el grupo de participantes asignados a recibir CPAP experimentaron una menor frecuencia de muerte o displasia broncopulmonar (cuatro estudios, 2782 participantes, RR 0,90; IC95% 0,83 a 0,98),

aunque no se documentó diferencia entre los grupos en cuanto a la frecuencia de retinopatía de la prematuridad (tres estudios, 1373 participantes, RR 1,05; IC95% 0,80 a 1,36) (Schmolzer et al., 2013).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgo y la precisión de los resultados (véase el cuadro 1.9 en el Anexo 6).

Saturación de oxígeno

La búsqueda identificó tres revisiones sistemáticas (Fang et al., 2016). La primera fue una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 7/11) que evaluó el efecto de intervenciones nutricionales y de la saturación de oxígeno por metas en la incidencia de retinopatía del prematuro (ROP) (Fang et al., 2016). La revisión incluyó 67 estudios de experimentación y observacionales, 15 de los cuales evaluaron la asociación entre la meta de saturación de oxígeno y la incidencia de ROP en cualquier estadio, ROP grave o ROP que requiriera tratamiento. De estos 15 estudios, cinco correspondieron a ensayos clínicos (Carlo et al., 2010; Di Fiore et al., 2012; Schmidt et al., 2013; Stenson et al., 2013). Las comparaciones realizadas fueron metas de saturación de entre 85% y 89% versus entre 91% y 95% y concentraciones altas y bajas, de acuerdo a como lo hubieran estipulado los estudios.

Los resultados reportados por esta revisión sistemática mostraron que en la comparación de saturaciones altas versus saturaciones bajas, y de acuerdo a lo declarado por los estudios, las saturaciones bajas presentaron un menor riesgo de ROP grave o de ROP que requiriera tratamiento (15 estudios, 8057 pacientes, RR 0,58; IC95% 0,45 a 0,74; I² 67%, modelo de efectos aleatorios), con mayor mortalidad antes del alta hospitalaria (ocho estudios, 6604 pacientes, RR 1,15; IC95% 1,04 a 1,29; I² 0%, modelo de efectos aleatorios). En lo concerniente a la comparación realizada solo en los ensayos clínicos, los autores no encontraron diferencias significativas en la incidencia de ROP grave o que requiriera tratamiento (cinco estudios, 4505 pacientes, RR 0,72; IC95% 0,51 a 1,004; I² 71%, modelo de efectos aleatorios), aunque sí hallaron una mayor mortalidad antes del alta en los pacientes que recibieron concentraciones de oxígeno entre 85% y 89% (cinco estudios, 5065 pacientes, RR 1,17; IC95% 1,03 a 1,32; I² 0%, modelo de efectos aleatorios) (Fang et al., 2016).

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la consistencia y la precisión (véase el cuadro 1.10 en el Anexo 6).

La segunda revisión sistemática encontrada (Saugstad & Aune, 2014) (con puntaje AMSTAR 6/11) evaluó la eficacia y seguridad de mantener a los recién nacidos extremadamente prematuros con saturación de oxígeno baja o alta. Los desenlaces evaluados fueron la muerte o la discapacidad neurosensorial grave a los 18-24 meses de edad, retinopatía

de la prematuridad grave, definida como ROP en estadio 3 o superior, o requerimiento de tratamiento con crioterapia, terapia láser o bevacizumab, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, ductus arteriosus persistente y hemorragia intraventricular (grado 3 o 4). Los autores encontraron cinco ensayos clínicos controlados que reclutaron 4911 recién nacidos y en el que se evaluó la intervención de interés. Los estudios incluidos se realizaron en recién nacidos con una edad gestacional media de 26 semanas y peso al nacer entre 820 y 850 g a quienes se les asignó de forma aleatoria a mantener niveles bajos de saturaciones de oxígeno (SpO_2 85-89%) o niveles altos de saturación (SpO_2 91-95%).

Cuando se lo comparó frente a recién nacidos que mantuvieron niveles altos de saturación, el grupo de participantes que mantuvo una saturación baja de oxígeno experimentaron una menor frecuencia de retinopatía grave de la prematuridad de forma significativa (cinco estudios, 4066 participantes, RR 0,74; IC 0,59 a 0,92), pero no se documentaron diferencias entre los grupos para el riesgo de muerte (cinco estudios, 4885 participantes, RR 1,12; IC95% 0,78 a 1,61) .

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en el sesgo de publicación (véase el cuadro 1.11 en el Anexo 6).

La tercera revisión sistemática (Brown, Moe-Byrne, Harden, & McGuire, 2012) (con puntaje AMSTAR 9/11) evaluó el efecto del uso de las concentraciones bajas o concentraciones altas del soporte con oxígeno en la mortalidad y morbilidad de recién nacidos prematuros durante su estancia en la sala de nacimiento. Los desenlaces evaluados fueron la mortalidad, el desarrollo neurológico, la necesidad de intubación o uso de surfactante, la retinopatía de la prematuridad (ROP), la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrosante y la hemorragia intraventricular grave (grado 3 o 4).

La revisión encontró seis ensayos clínicos controlados que reclutaron 484 recién nacidos, en los que se evaluó la intervención de interés. Los estudios incluidos se realizaron en recién nacidos prematuros con una edad gestacional menor de 32 semanas, a quienes se les asignó en forma aleatoria y durante la estancia en sala de nacimientos, a recibir concentraciones “bajas” de oxígeno o concentraciones “altas”. Como concentración “baja” de oxígeno se usaron aire ambiente (oxígeno al 21%, cuatro estudios), oxígeno al 30% (un estudio), oxígeno al 50% (un estudio) y oxígeno al 70% (un estudio). Como concentraciones “altas” se usaron oxígeno al 100% (tres estudios), oxígeno al 80% (un estudio) y oxígeno al 90% (un estudio). Los estudios reportan las siguientes concentraciones objetivo y tiempos: 3 minutos: 70%, 5 minutos: 80%, 10 minutos: 85-95%. Tres estudios reportaron ajustar los niveles cada 60-90 segundos, lo que permitía ver la respuesta en cada cambio.

La revisión no encontró diferencias significativas en la frecuencia de retinopatía de la prematuridad (tres estudios, RR 0,68; IC95% 0,24 a 1,96), ni en cuanto al riesgo de muerte (cuatro estudios, 277 participantes, RR 1,00; IC95% 0,45 a 2,24). El análisis de sensibilidad por calidad de los estudios y por estudios desarrollados en países de bajos ingresos mostro una reducción de la mortalidad con el uso de bajas concentraciones de oxígeno. Los autores concluyen que la evidencia es de muy baja calidad para tener un alto grado de confianza en los resultados y que son necesarios más estudios (Brown et al., 2012).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la evidencia directa y la precisión (véase el cuadro 1.12 en el Anexo 6).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La búsqueda de la evidencia relacionada con la administración de oxígeno identificó revisiones sistemáticas de calidad con el objetivo de generar recomendaciones que provean un adecuado manejo del oxígeno en las unidades neonatales y así reducir de manera significativa la incidencia de ROP en la región. Las recomendaciones de las guías internacionales son muy consistentes en este aspecto del manejo de ROP. Este grupo de recomendaciones son consideradas clave y, si son implementadas de forma adecuada, llevarán a una disminución en la carga de la enfermedad por ROP y un aumento en la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros. El GDG balanceó el riesgo beneficio de cada nivel de oxígeno con relación a la mortalidad. Para formular las recomendaciones, se consideraron los niveles de saturación adecuados para disminuir la ocurrencia de ROP sin afectar la mortalidad por hiperoxigenación.

Cuatro estudios de la revisión sistemática de Brown (2012), que evaluó el uso de las concentraciones bajas o altas del soporte con oxígeno en la mortalidad y morbilidad de recién nacidos prematuros, utilizaron concentraciones de oxígeno de 21% y el análisis de sensibilidad de la revisión mostró una reducción de la mortalidad con bajas concentraciones de oxígeno. Esto concuerda con las recomendaciones del ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) que indican que se debe iniciar la reanimación con concentraciones bajas de oxígeno, entre 21% y 30%.

Algunos miembros del panel sugirieron como buena práctica presentar cambios de saturación de oxígeno en ciudades con una altitud mayor de 2000 m sobre el nivel del mar. Sin embargo, dada la poca evidencia y diferentes experiencias del panel de expertos, el GDG no emitió recomendación o buena práctica sobre este aspecto.

En el cuadro 3 se presentan, de forma general, los juicios de valor del segundo grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.


CUADRO 3. JUICIOS DE VALOR DEL SEGUNDO GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontro evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 4 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 4. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	6	<p>En recién nacidos prematuros en sala de nacimiento, se recomienda iniciar la reanimación con ventilación a presión positiva con concentraciones bajas de oxígeno (entre 21% y 30%), además de monitorear la saturación de oxígeno en forma constante.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
Fuerte a favor	7	<p>Se recomienda mantener, en las salas de nacimiento, los siguientes rangos de saturación en los recién nacidos de pretérmino con riesgo de desarrollar retinopatía de la prematuridad:</p> <p>3 minutos: 70-75% 5 minutos: 80-85% 10 minutos: 85-95%</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
Fuerte a favor	8	<p>Se recomienda ajustar los niveles de oxígeno (incremento o reducción) cada 90 segundos, tomando como referencia los parámetros esperados a los 3, 5 y 10 minutos.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
Fuerte a favor	9	<p>Se recomienda monitorizar de forma permanente la saturación de oxígeno con un oxímetro de pulso, mantener la saturación de oxígeno entre 89% y 94% y colocar la alarma de saturación mínima en 88% y la de saturación máxima en 95% en todos los recién nacidos prematuros que estén recibiendo oxígeno.</p> <p>Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere que todas las unidades de cuidados intensivos neonatales cuenten con mezcladores (<i>blenders</i>) de aire comprimido y oxígeno y oxímetros ambientales para el control periódico de la FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno), especialmente cuando se presentan discordancias entre la mezcla indicada y las saturaciones logradas.</p>

		
<p>Punto de buena práctica</p>	<p>✓</p>	<p>La higiene bronquial a través del tubo endotraqueal se debe efectuar con sistema de aspiración cerrada.</p> <p>Comentario: esto se realiza para que el niño reciba la misma concentración de oxígeno que estaba recibiendo y, para evitar episodios de hipoxia o hiperoxia, se sugiere considerar otras estrategias (aumento de la PIM y la FR), en lugar de “preoxigenar” al niño mediante el aumento de la FiO_2.</p>
<p>Punto de buena práctica</p>	<p>✓</p>	<p>Se sugiere contar con flujómetros (<i>flowmeters</i>) de bajo flujo (1 a 3 litros/minuto) y flujómetros comunes de 15 litros/minuto.</p> <p>Los de bajo flujo deben utilizarse cuando se usan cánulas nasales. Cuando se utiliza cámara cefálica, el flujo debe ser de 8-10 litros/minuto con un mínimo de 5 litros en los pacientes más pequeños. Con el uso del sistema CPAP se recomienda utilizar un flujo más bajo para alcanzar la PEEP deseada.</p>

PIM, presión inspiratoria máxima; FR, frecuencia respiratoria; CPAP, presión positiva continua de la vía aérea; PEEP, presión positiva al final de la respiración.

PREGUNTA 2. ¿CUALES SON LA UTILIDAD Y CONDICIONES DEL TAMIZAJE DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS?

Resumen de la evidencia – aspectos generales de la tamización

¿Cual es la población objeto de la tamización de retinopatía del prematuro?

Como resultado del proceso de búsqueda, no se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios primarios. Teniendo en cuenta esto, el grupo desarrollador decidió incluir las recomendaciones resultantes de dos GPC, una desarrollada en Colombia (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013a, 2013b) y otra desarrollada en Argentina (Grupo ROP Argentina, 2016,). Estas guías usaron como información sus propios registros poblacionales para generar recomendaciones relacionadas con la población a ser tamizada para retinopatía del prematuro en términos de edad gestacional y peso al nacer.

La GPC del recién nacido prematuro desarrollada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia usó la información reportada por el programa Madre Canguro de Bogotá para la evaluación de la relación entre la edad gestacional al nacimiento y el riesgo de ROP en cualquier grado, ROP leve, ROP que amenaza la visión y ROP con secuelas graves o ceguera en 6005 recién nacidos tamizados. La guía reportó que la incidencia de ROP de cualquier grado fue de 34% (357/1048) en los recién nacidos con edad gestacional menor de 31 semanas; 12,2 % (124/1014) en los recién nacidos con edades gestacionales entre 31 y 32 semanas; 3,2 % (61/1886) en los recién nacidos con edades gestacionales entre las 33 y las 34 semanas; y 1,9 % (31/1638) en los recién nacidos con edades gestacionales entre las semanas 35 y 36. En cuanto a la frecuencia de ROP que amenaza la visión, los autores encontraron que 65/1048 recién nacidos tenían una edad gestacional menor de 31 semanas; 1,9% (19/1014) tenían edades gestacionales entre las 31 y las 32 semanas; 2,9% (54/1886) habían nacido con una edad gestacional entre las 33 y las 34 semanas; y 0,6% (10/1638) habían nacido con edades gestacionales entre las 35 y las 36 semanas. Con base en esta información, el grupo desarrollador decidió recomendar para Colombia que el tamizaje para ROP debía realizarse en todos los recién nacidos prematuros con factores de riesgo significativos para presentar ROP y en todos los prematuros con edad gestacional inferior a las 33 semanas (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013a, 2013b) (véase el cuadro 2.1 en el Anexo 6).

Por otra parte, la guía desarrollada por el Grupo ROP de Argentina en el año 2016 adaptó la evidencia encontrada en una guía desarrollada en el Reino Unido en el año de 2008 (Royal College of Ophthalmologists, Royal College of Paediatrics and Child Health, British Association of Perinatal Medicine, & BLISS, 2008) (AGREE II metodológico: 40%). Esta guía del Reino Unido encontró 23 estudios observacionales que evaluaron la frecuencia de retinopatía de la prematuridad de acuerdo a diversos puntos de corte de peso y edad

gestacional al nacer. Los 23 estudios incluyeron un total de 10 481 recién nacidos tamizados, de los cuales 643 presentaron ROP con amenaza de la visión. De estos 643 pacientes, se conocía la edad gestacional de 630; la distribución de la edad y la incidencia de ROP fue: pacientes con edad gestacional al nacimiento menor o igual a 29 semanas: 94% (593/630) (véase el cuadro 2.2 en el Anexo 6), pacientes con edad gestacional entre 30 a 31 semanas: 46% (29/630) y pacientes con edad gestacional mayor o igual a 32 semanas: 1,3% (8/630). En cuanto al peso al nacer, los desarrolladores encontraron 20 estudios y 584 recién nacidos con ROP y registro del peso al nacer. Con referencia a este, los autores encontraron que 532/584 pacientes habían tenido un peso al nacer menor de 1251 g, 29/584 habían tenido pesos al nacer entre 1251 y 1500 g y 8/584 pacientes tenían un peso al nacer mayor de 1500 g. Con base en esta información, los desarrolladores de la guía inglesa recomendaron que todo recién nacido menor de 31 semanas de edad gestacional o con un peso al nacer menor de 1251 g debe ser tamizado para ROP (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008) (véase el cuadro 2.3 en el Anexo 6).

Junto a la evidencia aportada por la guía del Reino Unido, la guía Argentina, con base en los registros del programa nacional de ROP de Argentina, estimó que si adoptaban las recomendaciones formuladas por la guía del Reino Unido, el 30% de los recién nacidos con ROP en Argentina serían excluidos del tamizaje, por lo que decidieron contextualizar la recomendación y propusieron que todo recién nacido con peso menor de 1500 g o 32 semanas o menos de gestación y que todo niño de entre 33 y 36 semanas de EG, con cualquier peso, que presente al menos una de las situaciones identificadas como factores de riesgo de ROP debía ser tamizado para ROP (Grupo ROP Argentina, 2016.).

Por último, se encontró un estudio realizado en Suecia, que evaluó de manera retrospectiva si solo las mediciones semanales del peso del prematuro podían predecir de manera adecuada el incremento del riesgo de ROP mediante la construcción del algoritmo WINROP. Se utilizó la información provista por los registros de 353 pacientes prematuros nacidos entre 2004 y 2007 y que hubieran sido tamizados o tratados para ROP. El algoritmo resultante encontró que la presencia de una alarma de retraso en el crecimiento extrauterino en prematuros nacidos con menos de 32 semanas de gestación tiene una sensibilidad del 100% (IC95% 9,7% a 100%), un valor predictivo positivo del 41,1% y un valor predictivo negativo del 100% en la detección de ROP (Hellstrom et al., 2009).

El Programa de Cero a Siempre de la Organización Mundial de la Salud recomienda que “se debe examinar con oftalmoscopia indirecta a todos los pacientes con peso al nacer igual o inferior a 1800 g, peso al nacer entre 1800 y 2000 g con factores de riesgo (ventilación mecánica, oxigenoterapia, corioamnionitis, hemorragia intracraneana, leucomalacia

periventricular e hidrocefalia), peso mayor de 2000 g a criterio del neonatólogo” (World Health Organization, 2016).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada con la población objeto de tamización se basó en guías de practica clínica, programas y registros nacionales. Para la definición de la población que debe ser tamizada, la evidencia ofrece alternativas variables de acuerdo al número de edad gestacional del recién nacido, el peso al nacer y la presencia de factores de riesgo asociados. En la práctica, los programas encontrados reportan la detección masiva en las unidades de cuidado neonatal a pacientes que presenten edad gestacional igual o inferior a las 32 semanas o un bajo peso al nacer entre 1500 a 2000 g.

El GDG sugiere que se ael neonatólogo quien identifique los factores de riesgo. El panel de expertos avaló usar algunas de las recomendaciones del Programa de Cero a Siempre para el contexto latinoamericano.

En el cuadro 5 se presentan, de forma general, los juicios de valor del tercer grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de los efectos y su implementación:

CUADRO 5. JUICIOS DE VALOR DEL TERCER GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No se encontró evidencia

<<<						
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad		No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta XXX	NC XXX	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 6 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 6. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	10	<p>Se recomienda emplear la edad gestacional y el peso al nacer, independientemente de la restricción de crecimiento extrauterino y no solo la ganancia de peso en las primeras semanas de vida como criterio para el tamizaje de ROP.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Fuerte a favor	11	<p>Se recomienda realizar tamizaje para detección de ROP en todo recién nacido con peso al nacer de < 2000 g y/o de 36 semanas o menos de edad con cualquier peso que presente al menos una de las situaciones identificadas como factores de riesgo de ROP .</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>

Momento del primer examen

Como resultado del proceso de búsqueda, no se encontraron revisiones sistemáticas o estudios primarios que contestaran esta pregunta. Teniendo en cuenta esto, el grupo desarrollador decidió incorporar la información provista por la GPC desarrollada por el Reino Unido (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008) y las GPC desarrolladas en Colombia Colombia (Ministerio de Salud y la Protección Social, 2013a, 2013b) y en Argentina (Grupo ROP Argentina, 2016,) las cuales generaron recomendaciones basadas en consensos de expertos. Además, se incluyó la declaración de consenso no formal realizada en los Estados Unidos (American Academy of Pediatrics, 2013) y el Manual de Atención de Salud Visual de Colombia (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016), los cuales también establecieron, mediante un consenso de expertos, los lineamientos para el primer examen.

La GPC para el diagnóstico y tratamiento de la ROP del Reino Unido establece que el momento del primer examen debe ser lo suficientemente temprano como para poder identificar la enfermedad en sus etapas iniciales, pero también debe ser lo suficientemente tardío para garantizar que el oftalmólogo tenga una buena visibilidad de la retina que puede estar opacada por la turbidez vítrea en el ojo prematuro (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008). Los resultados de la evidencia sobre el tiempo estimado de desaparición de la turbidez vítrea y la detección temprana de la ROP más los reportes de la frecuencia de aparición de los casos tempranos de ROP y la semana gestacional en la que fueron detectados, todos producto de los estudios ETROP (Good & on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative, 2004) y CRYOROP (Group Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative, 1988), fueron evaluados por los desarrolladores de la guía. Estos últimos hallaron que la probabilidad de encontrar hallazgos tempranos de ROP en el examen antes de las 31 semanas posmenstrual era muy baja. Teniendo en cuenta esta información, la guía recomendó que los recién nacidos con menos de 27 semanas debían tener su primer examen a las 31 semanas; los recién nacidos entre las 27 y las 32 semanas debían tener el primera examen 4 a 5 semanas después, los recién nacidos de 32 semanas con menos de 1501 g debían tener su primer examen 4 a 5 semanas después y, como recomendación adicional, todos los recién nacidos de menos de 32 semanas con un peso inferior a 1501 g debían tener el tamizaje antes de recibir el alta. Como información adicional, la guía presenta una tabla que relaciona la edad gestacional de nacimiento y la edad gestacional posmenstrual a la cual debe realizarse el primer examen, el límite inferior es a las 30 semanas y el límite superior es a las 35 semanas (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008).

La declaración de consenso realizada por la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Oftalmología realizada en el año 2013 corresponde a la actualización de las

recomendaciones emitidas por estas organizaciones para el tamizaje de ROP el año 2008. Las organizaciones declaran que el inicio de la tamización de la fase activa de la ROP debe estar basada en la edad posmenstrual, por lo que, cuanto más prematuro nace un bebé, más tiempo demorará en desarrollar ROP grave. Con base en los reportes del estudio CRYOROP (1988) y el estudio ETROP (2004), las asociaciones científicas elaboraron una tabla donde relacionan la edad gestacional y la edad posmenstrual en la que debe iniciar el tamizaje. De acuerdo al reporte de la tabla, los pacientes nacidos entre las 22 y las 27 semanas deben iniciar su tamizaje en la semana 31 posmenstrual. Los recién nacidos a las 28 semanas deben iniciar su tamije en la semana 32 posmenstrual. Los recién nacidos de 29 semanas de edad gestacional deben iniciar su tamizaje en la semana 33 posmenstrual. Los recién nacidos en la semana 30 deben iniciar su tamizaje en la semana 34 y todos los prematuros nacidos después de la semana 30 de edad gestacional deben ser tamizados cuatro semanas después (American Academy of Pediatrics, 2013).

EDAD GESTACIONAL AL NACER (EN SEMANAS)	MOMENTO DE TAMIZAJE
22 a 27	Semana 31 PM
28	Semana 32 PM
29	Semana 33 PM
30	Semana 34 PM
> 30	Cuatro semanas después del nacimiento

PM, posmenstrual.

La GPC para la prevención, tamizaje y tratamiento de la ROP desarrollada en Argentina utilizó la misma evidencia reportada por la guía del Reino Unido, sin encontrar nueva evidencia en la actualización de la búsqueda. Al contextualizar la evidencia reportada, el grupo desarrollador decide recomendar los mismos parámetros que los propuestos por la Academia Americana de Pediatría, la cual inicia el primer examen entre las 31 y las 35 semanas posmenstruales. Además, recomienda que los niños mayores de 33 semanas de EG al nacer sean examinados entre la primera y segundas semanas posnatales y siempre antes del egreso hospitalario (Grupo ROP Argentina, 2016,).

Por último, el Manual de atención integral en salud visual de Colombia del año 2016 consolida las recomendaciones generadas por GPC internacionales, en las cuales encuentra hallazgos similares a los de todos los documentos anteriores. Sin embargo, una vez revisada

la evidencia y al contextualizarla en el sistema de salud colombiano, el grupo desarrollador generó una nueva tabla, en la que establece que los recién nacidos entre las 22 y las 26 semanas tengan su primer examen a las 30 semanas posmenstruales, y a partir de las 27 semanas, la tamización se realice cuatro semanas después del nacimiento. Esto se debe a que la ROP aparece a las cuatro semanas del nacimiento. La tabla generada fue validada por 20 expertos de Colombia (Ministerio de Salud y Protección Social, 2016).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada con la población objeto de tamización se basó en GPC, consenso de expertos y los estudios CRYOROP y ETROP. La decisión se basa en identificar el momento del primer examen para el tamizaje de acuerdo al esquema de edad gestacional y el tiempo de la primera tamización para ROP. Se detecta una inconsistencia entre los tiempos y semanas posnatales entre países y agencias especializadas, así como en la opinión de los neonatólogos y los oftalmólogos pediatras.

Durante el panel, se generó la propuesta de utilizar la semana 35 de edad gestacional, aunque se aclara que esta no es una medida confiable. Se identifica como barrera de tamización el acceso y asistencia a las citas en los tiempos indicados.

En el cuadro 7 continuación se presentan, de forma general, los juicios de valor del cuarto grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 7. JUICIOS DE VALOR DEL CUARTO GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce

	<	<	<			
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC XXX	No se encontro evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC XXX	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC XXX	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 8 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 8. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN																																									
Fuerte a favor	12	<p>Se recomienda que el primer examen para el tamizaje de ROP se realice de acuerdo al esquema de edad gestacional y el tiempo de primera tamización para ROP. En cualquier caso, todos los recién nacidos con riesgo de ROP deberán tener al menos un tamizaje de ROP antes de ser dados de alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales.</p> <p>(Recomendación de consenso de expertos)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Edad gestacional (semanas)</th> <th colspan="2">Momento del primer tamizaje para ROP</th> </tr> <tr> <th>Semanas posnatales</th> <th>Semanas posmenstruales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>22</td><td>8</td><td>30</td></tr> <tr><td>23</td><td>7</td><td>30</td></tr> <tr><td>24</td><td>6</td><td>30</td></tr> <tr><td>25</td><td>5</td><td>30</td></tr> <tr><td>26</td><td>4</td><td>30</td></tr> <tr><td>27</td><td>4</td><td>31</td></tr> <tr><td>28</td><td>4</td><td>32</td></tr> <tr><td>29</td><td>4</td><td>33</td></tr> <tr><td>30</td><td>4</td><td>34</td></tr> <tr><td>31</td><td>4</td><td>35</td></tr> <tr><td>32</td><td>4</td><td>36</td></tr> <tr><td>33</td><td>4</td><td>37</td></tr> </tbody> </table> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>	Edad gestacional (semanas)	Momento del primer tamizaje para ROP		Semanas posnatales	Semanas posmenstruales	22	8	30	23	7	30	24	6	30	25	5	30	26	4	30	27	4	31	28	4	32	29	4	33	30	4	34	31	4	35	32	4	36	33	4	37
		Edad gestacional (semanas)		Momento del primer tamizaje para ROP																																							
			Semanas posnatales	Semanas posmenstruales																																							
		22	8	30																																							
		23	7	30																																							
		24	6	30																																							
		25	5	30																																							
		26	4	30																																							
		27	4	31																																							
		28	4	32																																							
		29	4	33																																							
		30	4	34																																							
		31	4	35																																							
32	4	36																																									
33	4	37																																									

Frecuencia del tamizaje para ROP

Se encontró como evidencia a incluir la información reportada a la fecha por los estudios ETROP y CRYOROP (véase el cuadro 2.4 en el Anexo 6), sin encontrar revisiones sistemáticas o estudios primarios más recientes.

El estudio ETROP fue un ensayo clínico que tuvo como principal objetivo evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento temprano mediante ablación de la retina vascular

versus el manejo convencional en niños prematuros con ROP. En uno de sus reportes preliminares, los investigadores declararon una modificación en su algoritmo de atención, considerando que existían características que podían predecir qué ojos se podían beneficiar con un tratamiento temprano. De acuerdo a eso, los autores establecieron que los prematuros con ROP tipo 2 (zona I, estadio 1 o 2 sin enfermedad plus y los pacientes con ROP zona II, estadio 3, sin enfermedad plus) debían tener controles estrechos para evaluar la progresión (Good & on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative, 2004).

Por otra parte, el estudio “CRYOROP- historia natural” (*natural history cohort of the CRYOROP study*) es una cohorte de pacientes con la que se buscó establecer la historia natural de la retinopatía de la prematuridad en pacientes prematuros con peso menor a 1251 g nacidos entre enero de 1986 y noviembre de 1987 en 23 centros de Estados Unidos, con un período de seguimiento de 20 años. En 1994, los investigadores reportaron que los pacientes con ROP en zona II sin enfermedad plus o ROP zona III tenían un riesgo menor al 1% de un desenlace anatómico desventajoso, mientras que los pacientes con ROP estadio 1 y 2 en zona I y pacientes con ROP en zona II, estadio 3+ con menos de cinco sectores comprometidos tenían un riesgo mayor (8% a 11%) (CRYO-ROP, 1988, 1994).

Teniendo en cuenta esta información, la guía del Reino Unido formuló como recomendación el tamizaje semanal de pacientes en prematuros cuyos vasos finalizaran en zona I o posterior a zona II o en prematuros con evidencia de enfermedad pre-plus o plus o en pacientes con ROP estadio 3 en cualquier zona (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008). Por su parte, la guía desarrollada en Argentina ajustó las recomendaciones emitidas por la guía del Reino Unido y recomendó el tamizaje semanal a cualquier prematuro con ROP estadio 3 en cualquier zona, cada 1 a 2 semanas en pacientes con vascularización inmadura en zona II posterior, ROP estadio 2 zona II o regresión inequívoca de ROP en zona I; cada dos semanas en pacientes con ROP estadio 1 zona II, pacientes con vascularización inmadura en zona II o inequívoca regresión de ROP en zona II; y cada tres semanas a los pacientes con ROP estadio 1 o 2 en zona III o con regresión de ROP en zona III (Grupo ROP Argentina, 2016,).

El Programa de Cero a Siempre de la OMS desarrolló una tabla que relaciona el estadio de ROP y la zona con la frecuencia del tamizaje de ROP (World Health Organization, 2016).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada con el tiempo de tamizaje se basó en GPC y en los estudios referencia CRYOROP y ETROP. La decisión se basa en identificar el estadio y la zona de ROP, lo cual orienta al momento adecuado para realizar el examen de tamizaje. El momento del tamizaje es clave para poder detectar en forma adecuada a los niños con sospecha

diagnóstica de ROP. Si los prematuros no son tamizados en el momento indicado, se pueden obtener falsos negativos y el niño recibe el alta sin posibilidad de diagnóstico y tratamiento. Durante el panel, se presentó la propuesta gráfica del Programa de Cero a Siempre, la cual fue consensuada por el grupo de expertos y se recomienda en la presente GPC.

En el cuadro 9 se presentan, de forma general, los juicios de valor del quinto grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 9. JUICIOS DE VALOR DEL QUINTO GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 10 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 10. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN																																
Fuerte a favor	13	<p>El seguimiento para el tamizaje de ROP, deberá realizarse de acuerdo al siguiente esquema:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ESTADÍO</th> <th>ZONA I</th> <th>ZONA II</th> <th>ZONA III</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INMADURA</td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: lightgreen;"></td> <td style="background-color: lightgreen;"></td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO I</td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: lightgreen;"></td> <td style="background-color: lightgreen;"></td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO II</td> <td style="background-color: orange;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: lightgreen;"></td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO III</td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: orange;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO I</td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> <td style="background-color: yellow;"></td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO II</td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: orange;"></td> </tr> <tr> <td>ESTADÍO III</td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: red;"></td> <td style="background-color: red;"></td> </tr> </tbody> </table> <p>SIN PLUS (Estadíos I y II) CON PLUS (Estadíos III)</p> <ul style="list-style-type: none"> EXAMEN EN DOS SEMANAS EXAMEN EN UNA SEMANAS TIPO 2 EXAMEN EN 3 O 4 DIAS TIPO 1 TRATAMIENTO en menos de 48 horas <p><i>Fuente: Programa de Cero a Siempre (Colombia, 2016).</i></p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Recomendación por consenso de expertos)</p>	ESTADÍO	ZONA I	ZONA II	ZONA III	INMADURA				ESTADÍO I				ESTADÍO II				ESTADÍO III				ESTADÍO I				ESTADÍO II				ESTADÍO III			
ESTADÍO	ZONA I	ZONA II	ZONA III																															
INMADURA																																		
ESTADÍO I																																		
ESTADÍO II																																		
ESTADÍO III																																		
ESTADÍO I																																		
ESTADÍO II																																		
ESTADÍO III																																		
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere registrar de manera adecuada los resultados de cada examen oftalmológico, detallando la zona, estadio y extensión en términos de una “carátula de horas-reloj” de cualquier tipo de ROP y la presencia de enfermedad pre-plus o enfermedad plus.</p>																																

Suspensión de los exámenes

Suspensión de los exámenes cuando no se presenta enfermedad activa

La búsqueda y selección de la evidencia identificó dos ensayos clínicos y un estudio observacional.

Un estudio observacional desarrollado en Suecia tuvo como objetivo determinar los factores predictivos de vascularización anormal retiniana en prematuros clasificados como “sin riesgo para desarrollo de retinopatía de la prematuridad”. El estudio incluyó 153 niños, de los cuales 78 tenían un examen de fondo de ojo neonatal y 75 no lo tenían. Se evaluaron variables relacionadas con el peso, la edad, el tamaño y el perímetro cefálico al nacimiento y la presencia de antecedentes obstétricos relevantes. Los autores encontraron que el bajo peso al nacer era el mejor predictor de la vascularización retiniana anormal (peso

promedio de pacientes con vascularización anormal: 1850 g; peso promedio de pacientes con vascularización normal: 2320 g; $P < 0,0001$) (Allvin, Hellstrom, Dahlgren, & Andersson Gronlund, 2014).

Por otro lado, se encontró un análisis de dos poblaciones de pacientes de ensayos clínicos con retinopatía de la prematuridad (estudios CRYOROP y LIGHT-ROP) que definió las edades y signos retinianos que podrían definir la finalización del tamizaje para ROP. Mediante un análisis gráfico de las dos poblaciones, los autores buscaron determinar el tiempo del inicio de la ROP y el tiempo de la vascularización retiniana de acuerdo a la edad gestacional o posmenstrual de los recién nacidos prematuros. Los autores encontraron que la mediana de edad de los pacientes con vascularización de zona III, sin ROP y con riesgo mínimo de ROP grave era de 35,6 semanas (CRYOROP) y 34,3 (LIGTH ROP); la mediana de de edad de los pacientes con vascularización completa, sin ROP y con riesgo mínimo de ROP era de 35,7 semanas (estudio LIGTH-ROP) y que la mediana de edad de los pacientes ROP zona III estadio 1 o 2 y con riesgo mínimo de ROP grave era de 35,3 semanas (estudio CRYOROP) (Group Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative, 1988; Reynolds et al., 2002).

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos (véase el cuadro 2.5 en el Anexo 6).

Suspensión de los exámenes cuando hay enfermedad activa

No se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios primarios que contestaran esta pregunta. Con esta base, el grupo desarrollador decidió incluir la recomendación sobre la suspensión de los exámenes generada por las GPC del Reino Unido (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008) y la guía de práctica clínica desarrollada en Argentina (Grupo ROP Argentina, 2016,), la cual fue generada mediante consenso de expertos. Como información, ambas guías usaron como referencia la declaración de consenso realizada por el Comité Internacional para la Clasificación de la Retinopatía de la Prematuridad ICROP en el año 2005 (ICROP, 2005).

Esta declaración menciona como secuelas de regresión cualquier hallazgo que sugiera un proceso de cicatrización, el cual puede encontrarse como cambios vasculares en la periferia (fallos en la vascularización retiniana periférica, arcadas vasculares, ramificaciones anormales de los vasos retinianos), cambios retinianos periféricos (pigmentación, cambios en la interfaz vitreoretiniana, retina delgada, membranas vítreas, roturas retinianas, pliegues periféricos), cambios vasculares posteriores (tortuosidad vascular, reducción del ángulo de inserción de la arcada temporal mayor, engrosamiento de los vasos de la arcada temporal) o cambios retinianos posteriores (pigmentación, distorsión y ectopia de la mácula, engrosamiento y pliegue de la retina en la región macular, cambios en la interfaz vitreoretiniana, membrana

vítrea, tracción de la retina hacia el disco retiniano sobre el disco óptico, tracción o desprendimiento retiniano) (ICROP, 2005).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada con la población objeto de tamización se basó en GPC, consenso de expertos y los estudios CRYOROP, LIGHT-ROP y ETROP. La decisión se basa en identificar el momento en que se debe suspender el tamizaje sin afectar el diagnóstico y posible tratamiento. Se presenta consistencia entre los tiempos y estadios de ROP en la evidencia y la experiencia del panel.

En el cuadro 11 se presentan, de forma general, los juicios de valor del sexto grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación:

CUADRO 11. JUICIOS DE VALOR DEL SEXTO GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 12 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 12. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	14	<p>Se recomienda suspender los exámenes oftalmológicos en recién nacidos sin ROP cuando la vascularización se ha extendido a la zona III y no antes de la semana 37.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Débil a favor	15	<p>Se sugiere que, en presencia de ROP, el tamizaje de enfermedad activa se discontinúe cuando algunas de las siguientes características esté presente en por lo menos dos exámenes sucesivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falta de incremento de la gravedad de la enfermedad. • Regresión completa de la retinopatía de la prematuridad. • Resolución parcial que progresa a completa. • Cambio de color del reborde de rosa salmón a blanco. • Transgresión de los vasos a través de la línea demarcatoria. • Comienzo del proceso de reemplazo de las lesiones de ROP activa por parte de tejido cicatrizal. • 45 semanas cumplidas. <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Una vez finalizado el tamizaje para ROP potencialmente tratable, podrán continuarse los exámenes oftálmicos en caso de que el oftalmólogo considere que existe una probabilidad de identificar secuelas oftálmicas significativas pasibles de ser tratadas.</p>

PREGUNTA 3. ¿CUAL ES LA TÉCNICA DE TAMIZAJE DE ROP A UTILIZAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROSS?

Resumen de la evidencia | Dilatación pupilar

La revisión sistemática identificó un ensayo clínico aleatorizado que evaluó los desenlaces clínicos asociados al uso de gotas de ciclopentolato al 0,2% más fenilefrina al 1% comparada con la instilación de la fenilefrina al 2,5% con tropicamida al 0,5 en esquemas diferentes de administración para ser usados en la dilatación pupilar en recién nacidos prematuros. El estudio incluyó 28 niños asiáticos prematuros con peso al nacer menor de 1600 g con iris hiperpigmentados. Los esquemas de instilación comparados y asignados al azar fueron la administración de dos gotas en diferentes momentos y la administración de gotas combinada, todos los pacientes recibieron ambos administrados en diferentes momentos. Los desenlaces clínicos medidos en el estudio fueron el diámetro pupilar y los cambios en la presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca medidas a los 10, 15, 25, 40 y 50 minutos después de la administración (Khoo, Koh, Cheong, & Ho, 2000).

El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos regímenes de administración en lo que respecta a la midriasis pupilar (diámetro de la pupila derecha: 0,9 mm; IC95% -0,16 a 0,34; diámetro pupila izquierda: 0,11 mm; IC95% -0,11 a 0,32). Tampoco se encontraron diferencias en los desenlaces de presión sistólica (diferencia de medias a los 10 minutos: 3,5 mmHg; IC95% -0,96 a 8,04), presión diastólica (diferencia de medias a los 10 minutos: 4,6 mmHg; IC95% -8,06 a 0,53), presión arterial media (diferencia de medias a los 10 minutos: 4,2 mmHg; IC95% -8,9 a 0,55) y frecuencia cardíaca (diferencia de medias a los 10 minutos: 1,1 latidos/min; IC95% -6,33 a 8,55) (Khoo et al., 2000).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión de los resultados (véase el cuadro 3.1 en el Anexo 6).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada se basó en un ensayo clínico aleatorizado. La decisión se basa en identificar cómo debe hacerse la dilatación de la pupila para un examen adecuado de tamizaje. El GDG se enfocó en generar recomendaciones que aumenten la seguridad y disminuyan el dolor de los recién nacidos prematuros durante los procedimientos.

Durante el panel, se ajustó la recomendación y el punto de buena práctica. Se encontró que existen diferencias en la concentración y la presentación de los medicamentos entre países. Es por esto que la recomendación debe presentar una aclaración según el acceso a los medicamentos de cada país y remarcar que es mejor usar la menor concentración

disponible y la menor cantidad de dosis para minimizar los eventos adversos y el dolor de los recién nacidos. El GDG considera esta recomendación como fuerte a favor, dado que concentraciones diferentes a las presentadas pueden causar daños irreversibles en los niños prematuros.

En el cuadro 13 se presenta, de forma general, los juicios de valor del séptimo grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 13. JUICIOS DE VALOR DEL SÉPTIMO GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente No	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 14 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 14. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	16	<p>Para dilatar la pupila del recién nacido antes del examen de tamizaje para ROP, se recomienda instilar una gota de una solución combinada de fenilefrina al 2,5% con tropicamida al 0,5% en cada ojo, en dos o tres dosis, con 15 minutos de diferencia entre una aplicación y otra.</p> <p>Comentario: cada país puede adaptar la concentración de acuerdo a la disponibilidad y presentación del medicamento, con una concentración de epinefrina no mayor del 2,5%.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
Fuerte a favor	17	<p>Se recomienda utilizar la menor cantidad posible y dosis de gotas midriáticas para dilatar las pupilas, monitorizando durante el proceso la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión arterial del recién nacido.</p> <p>Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Las gotas para dilatar la pupila deben aplicarse por lo menos una hora antes del examen.</p>

Medidas de contención y mejoría del confort durante el examen

Anestésicos locales

La búsqueda identificó una revisión sistemática Cochrane publicada en el año 2011, sin que se encontrara otro tipo de información más reciente. La revisión incluida (con puntaje AMSTAR 11/11) (Dempsey & McCreery, 2011) evaluó la efectividad asociada a la instilación de gotas con anestesia tópica comparada con placebo o no tratamiento en recién nacidos sometidos a tamizaje de ROP. Los autores consideraron como desenlace primario la medición de dolor utilizando un puntaje de dolor validado y como desenlaces secundarios la duración del tiempo de llanto, la alteración del comportamiento neurológico, las respuestas fisiológicas como: efectos cardiovasculares, y la alteración de parámetros bioquímicos como

los valores de glucosa y cortisol séricos. Los autores de la revisión detectaron los siguientes dos ensayos clínicos aleatorizados cruzados (*cross-over*):

- Un ensayo clínico cruzado desarrollado en un centro de Estados Unidos en el que se incluyeron 22 recién nacidos con edad gestacional menor o igual a 30 semanas y quienes necesitaron al menos dos exámenes oftalmológicos para monitorizar ROP, sin requerir la administración de fentanilo o lorazepam 12 horas antes de los exámenes. Los recién nacidos fueron asignados en forma aleatoria a la administración de dos gotas oftálmicas de proparacaína en solución al 0,5% o dos gotas de placebo (solución salina al 0,9%) 30 segundos antes del examen. En un examen posterior, cuyo intervalo con el anterior no fue especificado, los pacientes recibieron el tratamiento opuesto al que habían sido asignados. La medición del dolor se realizó mediante el perfil de dolor del prematuro (PIPP por sus siglas en inglés) y fue medido por dos enfermeras cinco veces en el intervalo comprendido entre los cinco minutos previos y los cinco minutos posteriores al procedimiento. Además del dolor, los autores también incluyeron como desenlace la desaturación de oxígeno mayor al 10% durante el intervalo comprendido entre los cinco minutos previos y los cinco minutos posteriores al procedimiento (Marsh et al., 2005).
- Un ensayo clínico aleatorizado cruzado fue desarrollado en Estados Unidos en 40 recién nacidos con edad gestacional menor o igual a 31 semanas o con peso al nacer menor o igual a 1500 g que requirieran al menos dos exámenes de tamizaje para ROP, sin requerimientos de ventilación mecánica o presión positiva de aire, CRAP o aquellos que estuvieran recibiendo relajantes musculares, sedantes, esteroides o analgésicos. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a la administración de proparacaína en concentración no especificada o a la administración de placebo (solución salina al 0,9%). Para la medición del dolor, los autores realizaron la medición del PIPP un minuto antes de la instilación y uno y cinco minutos después del examen. Los autores no reportaron la medición de otros desenlaces ni el intervalo entre el primero y segundo exámenes (Mehta, Mansfield, & VanderVeen, 2010).
- La revisión reportó diferencias estadísticamente significativas en la reducción del dolor en el momento de la inserción del espéculo en los pacientes que recibieron proparacaína (diferencia de medias: -2,5; IC95% de -4,48 a -0,52 , un estudio), sin encontrar diferencias en la reducción del dolor al minuto y a los cinco minutos después de la inserción del espéculo. Los estudios incluidos no reportaron datos relacionados con los desenlaces secundarios planteados en la revisión; no obstante, la revisión incluyó luego dos desenlaces no contemplados; la desaturación de oxígeno en el

momento de la inserción del espéculo, la cual fue menor en los pacientes que recibieron proparacaína (un estudio, RR 0,46, IC95% 0,21 a 0,99, (numero necesario a tratar) NNT: 3), y la desaturación de oxígeno luego del examen, que fue similar en ambos grupos (Dempsey & McCreery, 2011).

La calidad de la evidencia es baja por riesgo de sesgo y limitaciones en la precisión (véase el cuadro 3.2 en el Anexo 6).

Sacarosa y otras medidas de contención

La búsqueda identificó una revisión sistemática Cochrane (con puntaje de AMSTAR 10/11) (Stevens, Yamada, Ohlsson, Haliburton, & Shorkey, 2016,) que evaluó la eficacia, el efecto de la dosis, el método de administración y la seguridad de la sacarosa para aliviar el dolor de los procedimientos de los recién nacidos. Los comparadores contemplados en la revisión incluyeron la lactancia materna, la leche materna, la leche de fórmula, el agua, los anestésicos locales, el uso del chupete y la contención física, entre otras. La revisión estableció como desenlaces primarios la validación de puntajes de dolor compuestos e indicadores de dolor y como desenlaces secundarios la presencia de: espectroscopia de infrarrojo cercano, electroencefalograma o indicadores conductuales de dolor (duración del grito, proporción de tiempo de llanto, proporción de tiempo de gestos faciales). El tiempo de seguimiento fueron 30 y 60 segundos después de la aplicación de la sacarosa para la aplicación del perfil de dolor del niño prematuro (PIPP) y los desenlaces se analizaron según el tipo de procedimiento realizado. La revisión incluyó 74 estudios.

De acuerdo a los análisis de la revisión, se encontró que, en los recién nacidos, la administración de sacarosa del 20% al 33% versus con agua no reportó diferencias significativas en el cambio del PIPP (diferencia de medias a los 30 segundos: -0,56; IC5% -2,42 a 1,30, un estudio, 61 pacientes). En la comparación de sacarosa al 24% versus lactancia materna, se encontraron diferencias a favor del uso de la sacarosa en el cambio del PIPP (diferencia de medias: -1,75; IC95% -2,22 a -1,28, un estudio, 47 pacientes) y del puntaje de confort (diferencia de medias: -2,6 IC95% -3,06 a -2,14, un estudio, 47 pacientes). No se encontraron diferencias en las comparaciones de sacarosa más chupete más apoyo en el regazo materno versus lactancia materna (Stevens et al., 2016,).

La calidad de la evidencia fue baja por riesgo de sesgos y precisión (véase el cuadro 3.3 en el Anexo 6).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada se basó en revisiones sistemáticas. La formulación de la

recomendación se basa en identificar las intervenciones que minimicen el dolor durante el examen de tamizaje. El GDG se enfocó en generar recomendaciones que aumenten la seguridad y disminuyan el dolor de los niños prematuros durante los exámenes diagnósticos. El panel de expertos consideró que las recomendaciones deben ser fuerte a favor debido a la alta probabilidad de causar un gran dolor a los niños prematuros durante los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y la necesidad de usar las intervenciones más efectivas para disminuir el dolor.

En el cuadro 15 se presentan, de forma general, los juicios de valor del octavo grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 15. JUICIOS DE VALOR DEL OCTAVO GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 16 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 16. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

Fuerte a favor	18	Se recomienda utilizar gotas anestésicas antes del examen oftalmológico (por ejemplo, hidrocloreto de proparacaína 0,5%, una a dos gotas, 30 a 60 segundos antes) si se utilizará separador (espéculo) palpebral o identificación escleral. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○
Fuerte a favor	19	Se recomienda emplear técnicas para disminuir el estrés y el dolor durante el examen oftalmológico del recién nacido para el tamizaje de ROP, tales como administración de una solución de sacarosa, apoyarlo en el regazo materno y/o el uso de un chupete. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Método de inspección: oftalmoscopia binocular indirecta (OBI), RetCam® y telemedicina

Las GPC del Reino Unido, de Argentina y de Colombia recomiendan la oftalmoscopia binocular indirecta (OBI) como el patrón de oro para la evaluación de la retina de recién nacidos prematuros (Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2013a, 2013b; Ministerio de Salud y Protección Social de Argentina, 2016; Royal College of Ophthalmologists et al., 2008).

La búsqueda identificó una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 6/11) (Fierson & Capone, 2015) que evaluó la utilidad de la telemedicina como instrumento de tamizaje para identificar aquellos recién nacidos en riesgo de padecer retinopatía de la prematuridad que deberían ser remitidos a oftalmoscopia binocular indirecta. Todo ello se efectuó mediante la evaluación remota de las imágenes fundoscópicas digitales (Fierson & Capone, 2015). Para esta revisión sistemática, el patrón de oro fue la OBI realizada por un oftalmólogo, retinólogo u oftalmólogo pediatra, en tanto que la prueba índice consistió en capturar hasta 15 imágenes digitales de la retina con la ayuda de una cámara de ángulo amplio. Las imágenes fueron captadas por un oftalmólogo, un fotógrafo oftalmológico o una enfermera entrenada en cuidados críticos neonatales. La condición de interés fue la detección de retinopatía de la prematuridad moderada a grave y la exactitud diagnóstica fue estimada mediante los rangos de sensibilidad y de especificidad (Fierson & Capone, 2015).

Tres estudios de los estudios recuperados en esta revisión (239 participantes) (Chiang et al., 2006; Chiang et al., 2007; Dai, Chow, & Vincent, 2011) evaluaron las características operativas de esta herramienta de tamizaje para la detección de retinopatía tipo 1 o peor (que requiere tratamiento), definida como la presencia de retinopatía en zona I de cualquier estadio más enfermedad; zona I estadio 3 con o sin enfermedad; o zona II, estadio 2 o 3 con enfermedad. A partir de estos estudios, se pudo establecer que la telemedicina posee un buen desempeño al momento de identificar a los recién nacidos en riesgo de padecer esta entidad (sensibilidad del 87% al 100% y especificidad del 89% al 98%) (Chiang et al., 2006; Chiang et al., 2007; Dai et al., 2011).

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en la aplicabilidad y en la precisión de los resultados (véase el cuadro 3.4 en el Anexo 6).

Por otra parte, tres estudios incluidos en la revisión (175 participantes) (Chiang et al., 2006; Chiang et al., 2007; Wu, Petersen, & VanderVeen, 2006) evaluaron el desempeño diagnóstico de este instrumento, siendo en esta ocasión la condición diana la detección de retinopatía tipo 2 o peor, definida como la presencia de retinopatía en zona I, estadio 1 o 2 de retinopatía sin enfermedad; o zona II, retinopatía estadio 3 sin enfermedad. Con base en estos estudios, se pudo determinar que el uso de esta estrategia de tamizaje posee un aceptable desempeño al momento de identificar a los recién nacidos en riesgo de presentar retinopatía tipo 2 (sensibilidad del 76% al 100% y especificidad del 91% al 97%) (Chiang et al., 2006; Chiang et al., 2007; Wu et al., 2006).

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en la aplicabilidad y en la precisión de los resultados (véase el cuadro 3.5 en el Anexo 6).

Otro estudio incluido en esta revisión (Photo ROP-Cooperative Group, 2008) evaluó la exactitud diagnóstica de la telemedicina para la detección de cualquier tipo de retinopatía clínicamente relevante, definida como la existencia de retinopatía de cualquier estadio en zona I sin dilatación vascular o tortuosidad; zona II, retinopatía estadio 2 con hasta un cuadrante con dilataciones vasculares y tortuosidad; zona II, retinopatía estadio 3 con hasta un cuadrante con dilataciones vasculares o tortuosidad; y dilataciones vasculares y tortuosidades en los ojos para los cuales las características de la cresta monticular no fue interpretable; o cualquier estadio de retinopatía para la cual las características del disco (más enfermedad) no fuesen interpretables. Con base en este estudio, se pudo determinar que la evaluación remota de las imágenes fundoscópicas digitales posee un discreto desempeño al momento de identificar la condición de interés previamente descrita (sensibilidad del 92%, IC95% de 81 a 97 y especificidad del 37% con un IC95% de 23 a 52) (Photo ROP-Cooperative Group, 2008).

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en la aplicabilidad y en la precisión de los resultados (véase el cuadro 3.6 en el Anexo 6).

El último estudio incorporado en esta revisión (44 participantes) (Ells et al., 2003) estableció el desempeño diagnóstico de la evaluación remota de las imágenes digitales como instrumento de tamizaje para la detección temprana de los recién nacidos con alto riesgo de presentar retinopatía de la prematuridad, definida por los autores como la presencia de cualquier estadio de retinopatía en zona I, más presencia de enfermedad, o presencia de cualquier estadio 3 de retinopatía. A partir de este estudio, se pudo establecer que la telemedicina posee un buen desempeño como instrumento de tamizaje para identificar aquellos recién nacidos con mayor riesgo de presentar retinopatía (sensibilidad del 100% e IC95% de 85 a 100 y especificidad del 96 e IC95% de 86 a 100) (Fierson & Capone, 2015).

La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en la aplicabilidad y en la precisión de los resultados (véase el cuadro 3.7 en el Anexo 6).

PREFERENCIA DE LOS PACIENTES

La revisión sistemática identificó un estudio de corte transversal que evaluó las percepciones de los padres acerca del uso de telemedicina para ROP (Lee et al., 2010). Se le preguntó a 42 padres participantes, que usaron una escala Likert de 1 a 5 para valorar su percepción con respecto al cuidado de los prematuros con ROP mediante telemedicina. Se encontró que las percepciones más frecuentes fueron: “las fotos digitales de mi hijo deben incluirse en los registros electrónicos”, “confío en las cámaras digitales y computadores”, “la tecnología mejorará el cuidado médico de mi hijo” y “la tecnología puede hacer más difícil establecer una buena relación médico-paciente”. Se concluyó que existe una percepción positiva del uso de telemedicina en el manejo de ROP, pero los padres expresan que prefieren una relación presencial con el especialista. El estudio presenta una calidad de la evidencia muy baja por imprecisión y riesgo de sesgo.

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada se basó en revisiones sistematicas. El GDG se enfocó en generar recomendaciones que sean implementables en todos los contextos OBI continúa siendo la mejor prueba para el tamizaje de ROP en niños prematuros. Sin embargo, dado que existen pocos especialistas para hacer la tamización, la telemedicina ha surgido como una alternativa para unidades en áreas remotas que no cuenten con un especialista a tiempo completo. De esta manera, aumenta la probabilidad de identificar casos de ROP de forma oportuna y cumplir los tiempos de tamizaje propuestos.

Existen aplicaciones móviles para la captura de imágenes del fondo de ojo y su posterior envío para consulta y documentación. Sin embargo, no se identificaron estudios diagnósticos que evalúen las características operativas de estas aplicaciones comparándolas con el patrón de oro.

En el cuadro 17 se presentan, de forma general, los juicios de valor del Noveno grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 17. JUICIOS DE VALOR DEL NOVENO GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 18 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 18. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	20	Se recomienda emplear oftalmoscopia binocular indirecta (OBI) para realizar el tamizaje de ROP en niños prematuros. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Débil a favor	21	Se sugiere utilizar sistemas de obtención de imágenes digitales cuando no se cuenta con oftalmólogos entrenados en el diagnóstico de esta patología, ya que permitiría transferir las imágenes a centros especializados de diagnóstico que cuenten con especialistas entrenados. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○
Punto de buena practica	✓	El tiempo para el examen oftalmológico para el tamizaje de ROP debe ser lo más corto posible, y se deben tomar las precauciones necesarias con el fin de resolver con prontitud y eficiencia cualquier situación de riesgo que se pudiera presentar como efectos en la TA, la FC y la función respiratoria del recién nacido.
Fuerte a favor	22	Se recomienda que los oftalmólogos pediatras o retinólogos realicen el tamizaje en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

TA, tensión arterial; FC, frecuencia cardíaca.

Uso de espéculo palpebral e indentador escleral

La búsqueda encontró un estudio observacional descriptivo que evaluó la mejoría de la visualización de la oftalmoscopia indirecta asociado al uso o no uso de un indentador escleral en recién nacidos con riesgo de ROP en Edimburgo, Escocia. Los niños fueron evaluados semanalmente, alternando el uso y no uso del espéculo entre los exámenes y en cada examen. A su vez, cada examinador reportaba, de manera independiente, los hallazgos del examen usando la clasificación ICROP. El estudio encontró que el uso del indentador y el espéculo

palpebral logra que el 100% de las visualizaciones de las zonas I, II y III sean adecuadas, a diferencia de su no uso, con el cual se obtuvo una visualización adecuada de la zona I en el 93% de los casos y una visualización adecuada de la zona II en el 1,8% de los casos (Dhillon, Wright, & Fleck, 1993).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión (véase el cuadro 3.8 en el Anexo 6).

En el cuadro 19 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 19. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Débil a favor	23	<p>Se sugiere emplear el espéculo palpebral y el identador escleral estériles para visualizar las regiones periféricas de la retina.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>

PREGUNTA 4. INDICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON RETINOPATIA DE LA PREMATURIDAD

Resumen de la evidencia | Inicio del tratamiento

Como resultado de la búsqueda, no se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios primarios. Considerando esto, el grupo desarrollador decidió incorporar la información reportada por una guía de práctica clínica (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008), quien formuló una recomendación sobre inicio del tratamiento basada en consenso, y la declaración de consenso realizada por la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Oftalmología (A.A.O, 2015) sobre el tratamiento de niños prematuros con retinopatía de la prematuridad.

La GPC del Reino Unido para el diagnóstico y tratamiento de la ROP desarrolló una búsqueda sistemática para la detección de ensayos clínicos que compararan la efectividad y seguridad de dos grupos de criterios de tratamiento (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008). Como resultado de la búsqueda, la guía encontró los criterios usados en el estudio ETROP, el cual comparó la efectividad y seguridad del tratamiento temprano comparado con el tratamiento convencional en niños con retinopatía de la prematuridad y ajustó las categorías de riesgo de acuerdo por lo formulado por ICROP. El estudio encontró diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento temprano (19,5% versus 14,3%, $P < 0,005$). En cuanto a los desenlaces secundarios, el estudio también encontró diferencias significativas a favor del tratamiento temprano en el grupo de alto riesgo de ROP (9% versus 15,6%, $P < 0,001$), sin encontrar diferencias en lo referente a la seguridad de las intervenciones comparadas (Good & on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative, 2004). Con base en los resultados reportados por el estudio, los desarrolladores de la guía estimaron que el uso de los criterios de tratamiento incrementaría el porcentaje de niños tratados del 6% al 33%. Teniendo en cuenta esto, el grupo desarrollador decidió recomendar el inicio del tratamiento de los pacientes con ROP zona I en cualquier estadio con enfermedad plus; ROP estadio 3, zona I sin enfermedad plus y en ROP estadio 3, zona II con enfermedad plus. Además, los desarrolladores dejaron a consideración del especialista tratante la recomendación del tratamiento de los pacientes con ROP estadio 2 zona II con enfermedad plus, considerando que se requería más investigación al respecto (Royal College of Ophthalmologists et al., 2008). La calidad de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgos y sesgo de publicación.

Por otro lado, la Academia Americana de Pediatría, en su declaración de consenso del año 2013, con base en la misma evidencia disponible, estableció que la presencia de enfermedad plus en zona I o II sugiere que es más apropiado realizar la ablación que mantener una

conducta expectante, por lo que recomienda el inicio del tratamiento en los pacientes con ROP zona I en cualquier estadio con enfermedad plus, ROP zona I estadio 3 sin enfermedad plus y ROP zona II estadio 2 o 3 con enfermedad plus. Además, como otras consideraciones sobre el tratamiento, recomienda la realización del tratamiento quirúrgico dentro de las primeras 72 horas en las que se determine enfermedad tratable, con el fin de minimizar el riesgo de desprendimiento retiniano (A.A.O, 2015). La calidad de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgos y sesgo de publicación.

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada se fundamentó en revisiones sistemáticas. El tratamiento oportuno de la ROP es un aspecto esencial en la prevención de la ceguera infantil. Teniendo en cuenta las particularidades clínicas que tienen los recién nacidos prematuros, se deben buscar alternativas terapéuticas que garanticen, en la medida de lo posible, la continuación de la monitorización realizada en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El GDG se enfocó en generar recomendaciones que sean implementables en todos los contextos y ampliamente aceptadas e informadas en la evidencia. Se presenta gran consistencia entre la evidencia identificada y la opinión de los expertos. La indicación de tratamiento es clave en los estadios de ROP que necesitan un abordaje terapéutico. El panel determinó que el tiempo de inicio de tratamiento es una recomendación fuerte a favor, ya que su cumplimiento maximiza la eficacia del tratamiento y no permitirá que niños se queden sin tratamiento oportuno y lleguen a la ceguera.

La evidencia encontrada establece como tratamiento de primera línea el manejo quirúrgico con láser. Esta intervención tiene como principal ventaja que puede ser administrada dentro de la unidad de cuidados intensivos neonatales.

En el cuadro 20 se presentan, de forma general, los juicios de valor del decimo primer grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 20. JUICIOS DE VALOR DEL DECIMO PRIMER GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 21 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 21. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	24	<p>Se recomienda que el tratamiento de ROP se realice en caso de presentarse alguna de las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zona I: cualquier estadio de ROP, con enfermedad plus. • Zona I, estadio 3, sin enfermedad plus. • Zona II, estadio 2, con enfermedad plus. • Zona III, estadio 3, con enfermedad plus. <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Fuerte a favor	25	<p>Se recomienda iniciar tratamiento dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico a los niños con ROP agresiva posterior. En el resto de los casos, se sugiere tratarlos dentro de las 72 horas de diagnosticada.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere que el oftalmólogo tratante explique a los padres la necesidad de tratamiento y obtener el consentimiento informado antes de realizar el procedimiento.</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se sugiere que los niños que requieran tratamiento luego de haber recibido el alta, sean reingresados a una unidad de cuidados intensivos neonatales (o, en su defecto, pediátrica).</p>

Resumen de la Evidencia | Tratamiento Quirúrgico

Crioterapia versus tratamiento láser

La búsqueda identificó dos ensayos clínicos que evaluaron la efectividad y seguridad de la crioterapia en comparación con la terapia láser en el tratamiento de recién nacidos con retinopatía de la prematuridad. Uno de los estudios fue realizado entre 1989 y 1992 en Estados Unidos en 66 recién nacidos prematuros que cumplieran los criterios de enfermedad

activa de acuerdo a lo estipulado por el estudio CRYOROP y sin que presentaran ROP estadio 4 o 5. Los pacientes fueron asignados a tres brazos de tratamiento: crioterapia (23 ojos), terapia láser con argón (10 ojos) y terapia con diodo láser (13 ojos) y midió como desenlaces clínicos la mejoría buena o pobre de la agudeza visual de acuerdo a lo reportado en los registros clínicos de seguimiento (Connolly, McNamara, Sharma, Regillo, & Tasman, 1998). El otro estudio realizado en Estados Unidos evaluó la efectividad y seguridad de tratamiento con crioterapia (15 ojos) comparada con diodo láser en el tratamiento (18 ojos) en 19 pacientes prematuros con peso al nacer menor a 1500 g o con peso mayor a 1500 g pero que hubieran recibido oxígeno suplementario por más de 50 días con confirmación de ROP definida por los criterios establecidos por el estudio CRYOROP. Este estudio usó como desenlaces clínicos la necesidad de retratamiento y la presencia de complicaciones tales como la laceración corneana, la interrupción de la sesión, el requerimiento de intubación orotraqueal y la opacidad transitoria de la córnea (Hunter D & Repka M, 1992).

Para fines del análisis agrupado, el grupo desarrollador realizó la síntesis cuantitativa de los datos usando como desenlace el fallo del tratamiento, definido como respuesta pobre o requerimiento de retratamiento, usando un efecto de modelos aleatorios.

El análisis agrupado encontró diferencias significativas a favor de la terapia láser (riesgo de pobre respuesta o retratamiento; dos estudios, RR 0,23; IC95% 0,10 a 0,58; I^2 0%, modelo de efectos aleatorios), sin encontrar diferencias en el riesgo de complicaciones oculares (un estudio, diferencia de riesgos: -0,14; IC95% -0,37 a 0,08). Con relación a la opacidad transitoria de la córnea, se identificó un estudio, RR -0,13 e IC95% de -0,31 a 0,04. En cuanto al estudio que incluyó la comparación entre diodo láser y láser de argón, no se encontraron diferencias significativas en la presencia de defectos refractivos (promedio de esfericidad equivalente; láser con argón -3,25, 10 pacientes; diodo láser: -2,9, 13 pacientes) (Connolly et al., 1998).

La calidad de la evidencia es baja por limitaciones en alto riesgo de sesgo y la precisión (véase el cuadro 4.1 en el Anexo 6).

Láser transescleral versus láser transpupilar

La búsqueda encontró un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la efectividad y seguridad del láser transescleral comparada con el láser transpupilar en el tratamiento de recién nacidos con retinopatía de la prematuridad. El estudio incluyó 25 niños con ROP bilateral y asignó, de manera aleatoria cuál de los ojos debería realizar alguna de las técnicas. Como desenlaces de efectividad, los autores evaluaron el éxito del tratamiento (definición no especificada) y, como seguridad, cualquier complicación presentada tanto durante el procedimiento como los eventos adversos posoperatorios. Los autores no encontraron diferencias significativas en lo

concerniente al éxito del tratamiento (RR estimado 0,96; IC95% 0,89 a 1) ni en la presencia de sangrado durante el procedimiento (RR 1,8; IC95% de 0,7 a 4,6). El estudio no reportó otras complicaciones posoperatorias (Seiberth, Linderkamp, & Vardarli, 1997).

La calidad de la evidencia es baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión (véase el cuadro 4.2 en el Anexo 6).

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada se basó en ensayos clínicos. El tratamiento oportuno de la ROP es un aspecto esencial en la prevención de la ceguera infantil. Teniendo en cuenta las particularidades clínicas que tienen los recién nacidos, se deben buscar alternativas terapéuticas que garanticen, en lo posible, la continuación de la monitorización realizada en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El GDG se enfocó en generar recomendaciones que sean implementables en todos los contextos y ampliamente aceptadas e informadas en la evidencia. Se observa gran consistencia entre la evidencia y la opinión de los expertos.

La evidencia encontrada establece como tratamiento de primera línea el manejo quirúrgico con láser. Esta intervención tiene como principal ventaja que puede ser administrada dentro de la unidad de cuidados intensivos neonatales.

En el cuadro 22 se presentan, de forma general, los juicios de valor del decimo segundo grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 22. JUICIOS DE VALOR DEL DECIMO SEGUNDO GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia

	<	<	<			
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 23 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 23. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Fuerte a favor	26	Se recomienda la terapia con láser diodo transpupilar como primera línea de tratamiento de recién nacidos con ROP. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○
Punto de buena práctica	√	Se sugiere que los recién nacidos con ROP sean tratados en la misma unidad de cuidados intensivos neonatales con sedación y analgesia. Puede realizarse el tratamiento en un quirófano con anestesia general, aunque esto demora más tiempo y requiere un anestesiólogo con experiencia en pediatría, además del control del médico neonatólogo o pediatra y enfermería entrenada.
Punto de buena práctica	√	Se sugiere no utilizar la anestesia tópica como único medio para proveer analgesia en el tratamiento de la ROP.

PREGUNTA 5. ¿CUALES SON LAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON RETINOPATÍA DEL PREMATURO?

Uso de antagonistas del factor de crecimiento endotelial

Revisiones sistemáticas y ensayos clínicos

La búsqueda encontró una revisión sistemática de la literatura (con puntaje AMSTAR 10/11) (Sankar et al., 2016) que evaluó la efectividad y seguridad de los medicamentos antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF por sus siglas en inglés) en el tratamiento de la ROP en recién nacidos de pretérmino con ROP tipo 1. Como comparaciones, la revisión encontró la administración de anti-VEGF intravítreo (bevacizumab) versus la terapia láser o crioterapia y la administración intravítrea de anti-VEGF (pegaptanib) más terapia laser o crioterapia en comparación con terapia láser o crioterapia sola.

Se identificaron tres ensayos:

El ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta BEAT-ROP desarrollado en Estados Unidos entre los años 2008 y 2010, cuyos resultados fueron publicados en el año 2011. Este estudio incluyó 150 pacientes con ROP 3+ en zona I o zona II posterior según la clasificación ICROP revisada para el año 2005 confirmada mediante fotografía con RetCam®, con peso gestacional menor o igual a 1500 g y edad gestacional menor o igual a 30 semanas. Se comparó la efectividad del uso de bevacixumab intravítreo en monoterapia (dosis de 0,625 mg en 0,025 mL de solución) versus terapia láser convencional sin otra especificación. El estudio consideró como desenlaces clínicos de interés el éxito del tratamiento (definido como la ausencia de ROP estadio 3+ a las 54 semanas posmenstruales), el fallo del tratamiento definido como la recurrencia de neovascularización en al menos uno de los dos ojos o el retratamiento a las 54 semanas posmenstruales (Mintz-Hittner, Kennedy, & Chuang, 2011).

- El ensayo clínico aleatorizado desarrollado por Atrata et al. en la República Checa entre 2009 y 2011, publicado en el año 2012. Este estudio incluyó 152 ojos (76 pacientes) con ROP 3+ en zona I o zona II posterior según los criterios ETROP de 2003, medida con oftalmoscopia indirecta y registrada con fotografía con RetCam®, sin otra información, y comparó la eficacia del uso combinado de pegaptanib (presentación de 0,3 mg en 0,02 mL) con fotocoagulación por diodo láser versus la terapia con diodo láser combinada con crioterapia, sin otra especificación. Los desenlaces considerados por el estudio fueron el tiempo de regresión de los signos de enfermedad plus y el desarrollo de vasos retinianos periféricos, los cambios anatómicos estructurales finales, el éxito del tratamiento (ausencia de recurrencia de ROP estadio 3+ en al

menos uno de los dos ojos a las 55 semanas) y el fallo del tratamiento (recurrencia de neovascularización en al menos uno de los dos ojos luego de retratamiento) y fueron medidos cada 3 meses con un promedio de seguimiento de 19,3 meses en el grupo que recibió pegaptanib y de 21,5 meses en el grupo control (Autrata et al., 2012).

- El ensayo clínico aleatorizado realizado por Lepore et al. en Italia entre los años 2009 y 2010, publicado en el año 2014. Este estudio incluyó 13 pacientes con ROP 3+ zona 1 (3 pacientes) o ROP 3 sin enfermedad plus zona I (10 pacientes) clasificada con criterios ETROP del año 2003 y medida mediante fotografías con RetCam® y angiografía con fluoresceína, con edad gestacional menor o igual a 32 semanas y peso al nacer igual o inferior a 1500 g. El estudio comparó el uso de bevacizumab intravítreo (0,5 mg en 0,02 mL) versus fotocoagulación láser convencional, sin otra especificación, y consideró como desenlace principal la presencia de anomalías retinianas y coroidales en la angiografía con fluoresceína a los 9 meses postratamiento, sin la especificación de otros desenlaces; el tiempo de seguimiento fue hasta el año de edad (Lepore et al., 2014).

Los resultados de la revisión sistemática reportan que, en la comparación de anti-VEGF versus crioterapia o terapia láser, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la progresión parcial o completa del desprendimiento retiniano (un estudio, RR 1,04; IC95% 0,21 a 5,13), la mortalidad a los 30 meses (un estudio, RR 0,86; IC95% 0,30 a 2,45) o los eventos adversos locales (requerimiento de trasplante corneano: un estudio, RR 0,34; IC95% 0,01 a 8,26), con diferencias a favor de la terapia anti-VEGF en los errores refractivos a los 30 meses (RR 0,6 IC95% 0,02 a 0,2), y en el número promedio de dioptrías para la corrección del defecto (1 estudio, promedio de dioptrías con bevacizumab: -1,51 en zona I, -0,58 en zona II posterior; promedio de dioptrías con tratamiento convencional: -8,44 en zona I, -5,83 en zona II posterior; diferencia de medias: 5,68; IC95% 4,33 a 7,02) (véase el cuadro 4.3 en el Anexo 6).

Para la comparación de la terapia anti VEGF más crioterapia o terapia láser versus crioterapia o terapia láser sola, se encontró un estudio (Autrata et al., 2012), el cual reportó diferencias estadísticamente significativas a favor de la terapia anti-VEGF en el desprendimiento retiniano (RR 0,26; IC95% 0,12 a 0,55), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos adversos (sangrado retiniano: RR 0,62 e IC95% 0,24 a 1,56), ni en la recurrencia de la ROP a las 55 semanas (RR 0,29 e IC95% 0,12 a 0,70) (Sankar et al., 2016) .

La calidad de la evidencia es muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y la precisión (véase el cuadro 4.4 en el Anexo 6).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) realizó una evaluación rápida de tecnología (calificación CHEERS 18/24) sobre la eficacia y seguridad de bevacizumab en el tratamiento de la ROP. El reporte incluye la (revisión sistemática de Cochrane) y concluye que la evidencia es débil para recomendar el tratamiento de la ROP con bevacizumab comparado con el tratamiento con láser. No existe suficiente evidencia para determinar la dosis de bevacizumab intravítreo, puesto que se presenta una gran variabilidad en los estudios publicados y no se conocen los eventos adversos a largo plazo. Los autores declaran que el uso de bevacizumab se deja a criterio del médico tratante, quien debe realizar un balance entre el riesgo y el beneficio sobre otras opciones de tratamiento (ANMAT, 2016).

Este reporte identificó un análisis por subgrupos y comunicó menor recurrencia de la ROP que requieren nuevo tratamiento en la zona I con respecto a la zona II posterior. Sin embargo, el tamaño de la muestra es muy pequeño con un alto riesgo de sesgo, lo cual no permite realizar conclusiones para este grupo (ANMAT, 2016).

Consenso de expertos

Un consenso de expertos desarrollado en Nueva Zelanda por los grupos de oftalmología pediátrica y neonatología de la Sociedad Neozelandesa de Pediatría en el año 2015 formuló recomendaciones sobre la detección de casos y el tratamiento de los pacientes con retinopatía del prematuro (Dai, Austin, & Darlow, 2015). La declaración realizada tuvo como objetivo actualizar las recomendaciones nacionales sobre el diagnóstico y tratamiento, y estableció los criterios de tamizaje, frecuencia de los exámenes, registro de resultados de la tamizaje, tratamiento y seguimiento de los pacientes con retinopatía de la prematuridad. La metodología del desarrollo del consenso no fue especificada.

En lo concerniente al tratamiento farmacológico, la declaración reportó como evidencia hallada e incluida el estudio BEAT-ROP (Mintz-Hittner et al., 2011). Teniendo en cuenta las fortalezas y limitaciones del estudio y la declaración de ausencia de información respecto a los desenlaces oculares a largo plazo asociados al uso de los antiVEGF, el consenso decidió considerar como criterios de uso de los antiVEGF a los pacientes con retinopatía del prematuro con fallo al tratamiento láser adecuado, pacientes en quienes no sea posible realizar tratamiento láser debido a la pobre visualización de la retina o recién nacidos que no estén en condiciones de tolerar el tratamiento láser, ROP agresiva posterior, y ROP tipo 1 en zona I y, además, puede ser considerada en el retratamiento, en caso en que el paciente haya tenido un adecuado tratamiento láser como primera línea y no tenga retina avascular remanente de este primer procedimiento (Dai et al., 2015).

Efectos a largo plazo

Se identificó un estudio observacional que comparó el desarrollo neurológico de niños de 18 meses (nacidos a las 29 semanas o más de edad gestacional) tratados con bevacizumab versus tratamiento quirúrgico con láser. Se evaluó una cohorte retrospectiva entre 2010 y 2011 en la Red Neonatal Canadiense con la Escala de desarrollo de Bayley. Se identificaron 27 niños tratados con bevacizumab en comparación con 98 niños con tratamiento láser. Se encontró una asociación entre las alteraciones del desarrollo neurológico (ceguera lateral, deficiencia auditiva, parálisis cerebral) y uso de bevacizumab ajustados por edad gestacional, sexo, nivel de educación materna, displasia broncopulmonar, sepsis y daño cerebral): RR: 3,1 e IC95% 1,2-8,4) (Morin, 2016). La calidad de la evidencia es muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión.

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA LA FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La evidencia relacionada se basó en revisiones sistemáticas, consenso de expertos y evaluación de tecnologías. Se presenta consistencia en la evidencia, aunque es muy poca y de baja calidad para tener una gran confianza en los resultados. Los estudios fueron desarrollados con muy pocos pacientes y aún no se conoce la seguridad a largo plazo. El uso de antiVEGF no está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y no está indicado para el período neonatal.

Sin embargo, el panel de expertos consideró que los medicamentos anti VEGF son una alternativa terapéutica que, aunque no es de primera línea, puede ayudar a los recién nacidos diagnosticados con ROP en casos específicos como falla terapéutica y dificultades en la ejecución del tratamiento láser, entre otros. Es importante que, antes de que los niños reciban tratamiento con antiVEGF, se les explique a los padres que su uso no está aprobado y que no se cuenta con estudios de seguridad a largo plazo, ni se conoce la dosis exacta. Por lo tanto, su uso se deja a discreción de cada oftalmólogo.

En el cuadro 24 se presentan, de forma general, los juicios de valor del decimo tercer grupo de recomendaciones considerando las características de la evidencia, el balance de efectos y su implementación.

CUADRO 24. JUICIOS DE VALOR DEL DECIMO TERCER GRUPO DE RECOMENDACIONES

JUICIO DE VALOR						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
EFFECTOS DESEABLES	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
EFFECTOS NO DESEADOS	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes	Variable	No se conoce
CONFIANZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	NC	No se encontró evidencia
VARIABILIDAD	Alta incertidumbre	Importante variabilidad	Variabilidad no importante	No se presenta variabilidad	NC	No se conoce
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ninguna intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	No se conoce
CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alto	NC	No se encontró evidencia
EQUIDAD	Reducida	Probablemente se reduzca	Probablemente no tenga impacto	Probablemente aumente	Aumenta	No se conoce
ACEPTABILIDAD DE LOS USUARIOS	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce
FACTIBILIDAD DE IMPLEMENTACIÓN	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Variable	No se conoce

En el cuadro 25 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 25. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Débil a favor	27	<p>Se sugiere considerar el uso de los medicamentos antagonistas del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla del tratamiento con láser. • Cuando no es posible realizar el tratamiento con láser porque el niño está en condiciones críticas para tolerar el tratamiento o no es posible la visualización de la retina para realizar el tratamiento con laser o crioterapia. • En recién nacidos con ROP agresiva posterior. • En recién nacidos con ROP tipo 1 en zona I. <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>Se debe explicar a los padres los beneficios y riesgos asociados al tratamiento, así como la falta de evidencia de eficacia y efectos a largo plazo y obtener el consentimiento informado. Además, se debe confirmar el compromiso de continuar con el tratamiento.</p>

PREGUNTA 6. ¿CUALES SON LAS INDICACIONES DE SEGUIMIENTO DE RECIÉN NACIDOS TRATADOS POR RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD?


La revisión sistemática no encontró evidencia sobre las indicaciones de seguimiento de recién nacidos tratados por ROP.

Esta sección fue construida mediante una reunión de consenso en un panel de expertos de la región. Se consideraron las necesidades mas importantes de seguimiento que permitan llegar a los mejores desenlaces clínicos de los niños con ROP.

En el cuadro 26 se mencionan las recomendaciones y el grado de calidad de evidencia de cada una de ellas.

CUADRO 26. RECOMENDACIONES Y GRADO DE CALIDAD DE EVIDENCIA

RECOMENDACIÓN	NO.	RESUMEN
Débil a favor	28	<p>Se sugiere que, al momento del egreso, todo recién nacido con diagnóstico de ROP tratada o no tratada debe tener un plan de seguimientos periódicos con oftalmología, neonatología y cita de seguimiento de recién nacido prematuro hasta que el médico lo considere pertinente según el criterio clínico.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○</p> <p>(Recomendación por consenso de expertos)</p>
Fuerte a favor	29	<p>Se recomienda que todo recién nacido tratado tenga un control posoperatorio durante la primera semana (4 a 8 días) para evaluar complicaciones, necesidad de retratamiento o tratamientos complementarios y hasta que el médico lo considere pertinente según el criterio clínico.</p> <p>Calidad de la evidencia: Muy Baja ⊕○○○</p> <p>(Recomendación por consenso de expertos)</p>
Punto de buena práctica	✓	<p>El seguimiento debe hacerlo un oftalmólogo pediatra o retinólogo hasta verificar la vascularización de la retina. El seguimiento se realizará a los 3, 6 y 12 meses para todos los niños prematuros y, después, controles anuales.</p>

		
Débil a favor	29	<p>Se sugiere realizar la derivación a estimulación visual temprana lo antes posible, desde los primeros meses de vida e incluso desde la internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales a los recién nacidos que hayan presentado algún grado de ROP.</p> <p>Calidad de la evidencia: Muy Baja ⊕○○○ (Recomendación por consenso de expertos)</p>
Fuerte a favor	30	<p>Se recomienda que los niños ciegos y/o disminuidos visuales se integren lo antes posible a la educación formal, ya sea común, especial o integrada de acuerdo a las características de su discapacidad, de su familia y de la oferta educativa de su comunidad.</p> <p>Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ (Recomendación por consenso de expertos)</p>

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Las recomendaciones de esta Guía deben actualizarse en los próximos cuatro años o antes en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen las recomendaciones aquí anotadas.

En la actualización, se recomienda buscar y sintetizar evidencia sobre:

- Tratamiento farmacológico.
- Utilidad de las aplicaciones en teléfonos celulares para el diagnóstico de ROP.

Se identificaron los siguientes ensayos clínicos en el ICTRP de la OMS sobre anti-VEGF, todos se encuentran en curso y finalizan antes del 2020.

TÍTULO	CÓDIGO
Phase 1 Trial of Bevacizumab Treatment for Severe Retinopathy of Prematurity	NCT02390531
Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat for Retinopathy of Prematurity	NCT00622726
Pan-VEGF Blockade for the Treatment of Retinopathy of Prematurity (BLOCK-ROP)	NCT01232777
39946-I Laser and Bevacizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity	NCT01993043
Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity	NCT02134457

PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la GPC

El primer paso de la implementación es identificar los actores responsables del proceso:

- Profesionales de la salud que atienden los niños recién nacidos prematuros en las salas de nacimiento y en las unidades de cuidados intensivos neonatales: pediatras, neonatólogos, oftalmólogos, oftalmólogos pediatras, retinólogos y enfermeras especializadas.
- Sociedades científicas.
- Entes gubernamentales.
- Organizaciones no gubernamentales.
- Instituciones universitarias.
- Organización Panamericana de la Salud.
- Personal administrativos de instituciones con unidades de cuidados intensivos neonatales.
- Actores clave de los sistemas de salud de cada país.

ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN

Capacitación	Se propone el desarrollo de jornadas de capacitación a nivel institucional, gremial y gubernamental. Las capacitaciones pueden ser presenciales o virtuales con el fin de facilitar el entrenamiento de los profesionales de las unidades de cuidados intensivos neonatales.
Desarrollo de materiales	Existen diferentes formas de diseminar las recomendaciones de la guía profesionales como <i>newsletters</i> , publicaciones científicas y para pacientes como folletos informativos, pósteres.
Recordatorios digitales en las historias clínicas	Las recomendaciones clave a implementar en cada institución se muestran al abrir la historia clínica de cada niño prematuro.

Políticas de apoyo	La mayoría de los países de la región cuentan con normas técnicas, programas nacionales y leyes que buscan apoyar la implementación de guías de práctica clínica y la prevención de retinopatía de la prematuridad.
Sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones	La guía puede ser incluida en aplicaciones móviles, boletines electrónicos institucionales o en páginas especializadas, para apoyar el proceso de consulta rápida.
Auditoria y retroalimentación	Esta estrategia busca que cada unidad tenga un referente ROP encargado de verificar la adherencia a las recomendaciones de la guía.
Difusión clásica	La guía puede ser presentada a los grupos de interés y potenciales usuarios.
Apoyo administrativo	La gerencia de cada institución debe apoyar las actividades de implementación de la GPC con el fin de que estas resulten viables.

BARRERAS EN LA IMPLEMENTACIÓN

Recurso humano	Existen un bajo número de oftalmólogos pediatras y retinólogos en Latinoamérica lo cual afecta la adherencia a las recomendaciones de tamizaje.
Conocimiento de la GPC	Los profesionales de salud no conocen la GPC o dónde consultarla.
Falta de insumos	No todos los países cuentan con medicamentos en las dosis recomendadas, lo cual puede afectar la salud de los recién nacidos.
Acceso	En áreas remotas, se cuenta con poco acceso a especialistas y a tratamiento y seguimiento oportunos.

INDICADORES DE PROCESO Y RESULTADO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS GPC

A continuación, se presentan los indicadores de proceso y resultado de la implementación de la GPC.

ELEMENTO	CARACTERÍSTICA
INDICADOR 1	Cobertura de tamizaje de retinopatía de la prematuridad-ROP.
TIPO DE INDICADOR	Resultado.
DESCRIPCIÓN DEL INDICADOR	Mide la cobertura de tamizaje en los recién nacidos con factores de riesgo de retinopatía de la prematuridad-ROP.
MÉTODO DE CÁLCULO	A. Número de prematuros examinados para diagnosticar ROP B. Número de prematuros con indicación de tamizaje de acuerdo a las guías (edad gestacional, peso al nacer, criterio de enfermedades). Calculo: $(A/B) \times 100$
UNIDAD DE MEDIDA PERIODICIDAD (FRECUENCIA DE MEDICIÓN)	Porcentaje Anual
RESPONSABLE (DEL SEGUIMIENTO)	Instituciones públicas y privadas.

ELEMENTO	CARACTERÍSTICA
INDICADOR 2	Porcentaje de recién nacidos prematuros examinados con diagnóstico de retinopatía de la prematuridad-ROP.
TIPO DE INDICADOR	Resultado.
DESCRIPCIÓN DEL INDICADOR	Mide el porcentaje de recién nacidos prematuros diagnosticados con retinopatía de la prematuridad en cualquier estadio y permite medir el impacto de las medidas de control de riesgo en los servicios.

MÉTODO DE CÁLCULO	(A) Número de RN con diagnóstico de ROP en cualquier estadio (durante un año calendario) (B) Número total de RN prematuros examinados. Calculo: $(A/B) \times 100$
UNIDAD DE MEDIDA PERIODICIDAD (FRECUENCIA DE MEDICIÓN)	Porcentaje Anual
RESPONSABLE (DEL SEGUIMIENTO)	Instituciones públicas y privadas.

ELEMENTO	CARACTERÍSTICA
INDICADOR 3	Cobertura de tratamientos para retinopatía de la prematuridad-ROP.
TIPO DE INDICADOR	Resultado.
DESCRIPCIÓN DEL INDICADOR	Mide la cobertura de tratamiento en los recién nacidos diagnosticados con retinopatía de la prematuridad-ROP con indicación de tratamiento
MÉTODO DE CÁLCULO	(A) Número de prematuros tratados para ROP (B) Número de prematuros con indicación de tratamiento Calculo: $(A/B) \times 100$
PERIODICIDAD (FRECUENCIA DE MEDICIÓN)	Anual.
RESPONSABLE (DEL SEGUIMIENTO)	Instituciones públicas y privadas.

DATOS QUE SE REQUIEREN PARA CONSTRUIR LOS INDICADORES ANUALES DE RETINOPATÍA DEL PREMATURO

1. Número de recién nacidos prematuros con indicación de tamizaje para retinopatía de la prematuridad.
2. Número de recién nacidos prematuros examinados – tamizados.
3. Numero de recién nacidos con retinopatía en cualquier estadio.
4. Numero de recién nacidos con indicación de tratamiento.
5. Numero de recién nacidos tratados para retinopatía del prematuro.

BRECHAS DE INVESTIGACIÓN

Se encontró que la investigación del uso de anti-VEGF como tratamiento farmacológico de ROP necesita estudios de alto rigor metodológico que midan su eficacia en comparación con el tratamiento quirúrgico en todos los estadios de ROP y, en especial, en su efecto a largo plazo en el desarrollo de los niños tratados con anti-VEGF.

También se necesita investigación con respecto a la utilidad de telemedicina en el tamizaje de ROP. Esto resulta especialmente útil en países de bajos y medianos ingresos, donde el número de especialistas es reducido.

BIBLIOGRAFÍA

- » American Academy of Ophthalmology (AAO). (2013). Retinopathy of prematurity. En: *Latin American Guidelines*.
- » American Academy of Ophthalmology (AAO). (2015). Primary open angle glaucoma. En: *PPP Guidelines*, San Francisco, CA.
- » Addison, D. J., Font, R. L., & Manschot, W. A. (1972). Proliferative retinopathy in anencephalic babies. *Am J Ophthalmol*, 74(5), 967-76.
- » Aher S.M., & Ohlsson, A. (2012). Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,(10). doi:10.1002/14651858.CD004865.pub3
- » Alexander, P. E., Brito, J. P., Neumann, I., Gionfriddo, M. R., Bero, L., Djulbegovic, B., . . . Guyatt, G. H. (2016). World Health Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. (1878-5921).
- » Allvin, K., Hellstrom, A., Dahlgren, J., & Andersson Gronlund, M. (2014). Birth weight is the most important predictor of abnormal retinal vascularisation in moderately preterm infants. *Acta Paediatr*, 103(6), 594-600. doi:10.1111/apa.12599
- » American Academy of Pediatrics. (2013). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 131(1), 189.
- » Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT). (2016). Bevacizumab en el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP).
- » Askie, L. M., Henderson-Smart, D. J., Irwig, L., & Simpson, J. M. (2003). Oxygen-Saturation Targets and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*, 349(10), 959-967. doi:doi:10.1056/NEJMoa023080
- » Askie, L. M., Henderson-Smart, D. J., & Ko, H. (2009). Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd001077. doi:10.1002/14651858.CD001077.pub2
- » Autrata, R., Krejcirova, I., Senkova, K., Holousova, M., Dolezel, Z., & Borek, I. (2012). Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol*, 22(5), 687-694. doi:10.5301/ejo.5000166
- » Bierer, R., Peceny, M. C., Hartenberger, C. H., & Ohls, R. K. (2006). Erythropoietin concentrations and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Pediatrics*, 118(3), e635-640. doi:10.1542/peds.2005-3186
- » Blanco Teijeiro, M. J. (2006). Retinopatía de la prematuridad. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 81, 129-130.

- » Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., . . . Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*, 182(18), E839-E842.
- » Brown, J. V., Moe-Byrne, T., Harden, M., & McGuire, W. (2012). Lower versus higher oxygen concentration for delivery room stabilisation of preterm neonates: systematic review. *PLoS One*, 7(12), e52033. doi:10.1371/journal.pone.0052033
- » Carlo, W. A., Finer, N. N., Walsh, M. C., Rich, W., Gantz, M. G., Lupton, A. R., . . . Higgins, R. D. (2010). Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *NEJM*, 362(21), 1959-1969. doi:10.1056/NEJMoa0911781
- » Chiang, M. F., Keenan, J. D., Starren, J., Du, Y. E., Schiff, W. M., Barile, G. R., . . . Flynn, J. T. (2006). Accuracy and reliability of remote retinopathy of prematurity diagnosis. *Arch Ophthalmol*, 124(3), 322-327. doi:10.1001/archophth.124.3.322
- » Chiang, M. F., Wang, L., Busuioc, M., Du, Y. E., Chan, P., Kane, S. A., . . . Starren, J. (2007). Telemedical retinopathy of prematurity diagnosis: accuracy, reliability, and image quality. *Arch Ophthalmol*, 125(11), 1531-1538. doi:10.1001/archophth.125.11.1531
- » Connolly, B. P., McNamara, J. A., Sharma, S., Regillo, C. D., & Tasman, W. (1998). A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*, 105(9), 1628-1631. doi:10.1016/s0161-6420(98)99029-7
- » Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP). (1988). Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. CRYO-RPO. (0031-4005, versión impresa).
- » Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP). (1988). Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. CRYO-ROP. *Pediatrics*, 81(5), 697-706.
- » Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (CRYO-ROP). (1994). The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Status at 1 year. CRYO-ROP. (0003-9950, versión impresa).
- » Dai, S., Austin, N., & Darlow, B. (2015). Retinopathy of prematurity: New Zealand recommendations for case detection and treatment. *J Paediatr Child Health*, 51(10), 955-959. doi:10.1111/jpc.12940
- » Dai, S., Chow, K., & Vincent, A. (2011). Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening. *Clin Exp Ophthalmol*, 39(1), 23-29. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02399.x
- » Dempsey, E., & McCreery, K. (2011). Local anaesthetic eye drops for prevention of pain in preterm infants undergoing screening for retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*(9), Cd007645. doi:10.1002/14651858.CD007645.pub2
- » Dhillon, B., Wright, E., & Fleck, B. W. (1993). Screening for retinopathy of prematurity: are a lid speculum and scleral indentation necessary? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 30(6), 377-381.

- » Di Fiore, J. M., Walsh, M., Wrage, L., Rich, W., Finer, N., Carlo, W. A., & Martin, R. J. (2012). Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia. *J Pediatr*, 161(6), 1047-1052. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.046
- » Donato, H., Vain, N., Rendo, P., Vivas, N., Prudent, L., Larguia, M., . . . Gorenstein, A. (2000). Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics*, 105(5), 1066-1072.
- » Ells, A. L., Holmes, J. M., Astle, W. F., Williams, G., Leske, D. A., Fielden, M., . . . Hebert, M. (2003). Telemedicine approach to screening for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Ophthalmology*, 110(11), 2113-2117. doi:10.1016/s0161-6420(03)00831-5
- » Fang, J. L., Sorita, A., Carey, W. A., Colby, C. E., Murad, M. H., & Alahdab, F. (2016). Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. doi:10.1542/peds.2015-3387
- » Fauchere, J. C., Dame, C., Vonthein, R., Koller, B., Arri, S., Wolf, M., & Bucher, H. U. (2008). An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants. *Pediatrics*, 122(2), 375-382. doi:10.1542/peds.2007-2591
- » Fielder, A., Blencowe, H., O'Connor, A., & Gilbert, C. (2015). Impact of retinopathy of prematurity on ocular structures and visual functions. *Archives of Disease in Childhood–Fetal and Neonatal Edition*, 100(2), F179-F184. doi:10.1136/archdischild-2014-306207
- » Fierson, W. M., & Capone, A., Jr. (2015). Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 135(1), e238-254. doi:10.1542/peds.2014-0978
- » Finer, N. N., Schindler, R. F., Grant, G., Hill, G. B., & Peters, K. (1982). Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. A controlled trial. *Lancet*, 1(8281), 1087-1091.
- » Finer, N. N., Schindler, R. F., Peters, K. L., & Grant, G. D. (1983). Vitamin E and retrolental fibroplasia. Improved visual outcome with early vitamin E. *Ophthalmology*, 90(5), 428-435.
- » Friedman, C. A., McVey, J., Borne, M. J., James, M., May, W. L., Temple, D. M., . . . Rawson, J. E. (2000). Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 37(2), 79-86.
- » Good, W. V., & on behalf of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative, G. (2004). Final Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) Randomized Trial. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 102, 233-250.
- » Government of Western Australia, Women and Newborn Health Service, & King Edward Memorial Hospital. *Retinopathy of prematurity screening (ROP)*. Disponible en: http://kemh.health.wa.gov.au/services/nccu/guidelines/documents/RetinopathyOfPrematurity_ROP.pdf
- » Grupo ROP Argentina. (2016,). *Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Retinopatía del Prematuro (ROP)*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000723cnt-guia-pract-clin-ROP-2015.pdf>.

- » Gunn, T. R., Easdown, J., Outerbridge, E. W., & Aranda, J. V. (1980). Risk factors in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*, 65(6), 1096.
- » Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Atkins, D., Brozek, J., Vist, G., . . . Schunemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*, 64(4), 395-400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
- » Haiden, N., Cardona, F., Schwindt, J., Berger, A., Kuhle, S., Homoncik, M., . . . Jilma, B. (2005). Changes in thrombopoiesis and platelet reactivity in extremely low birth weight infants undergoing erythropoietin therapy for treatment of anaemia of prematurity. *Thromb Haemost*, 93(1), 118-123. doi:10.1160/th04-02-0093
- » Hallman, M., Bry, K., Hoppu, K., Lappi, M., & Pohjavuori, M. (1992). Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 326(19), 1233-1239. doi:10.1056/NEJM199205073261901
- » Hammer, M. E., Mullen, P. W., Ferguson, J. G., Pai, S., Cosby, C., & Jackson, K. L. (1986). Logistic analysis of risk factors in acute retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 102(1), 1-6.
- » Hellstrom, A., Hard, A. L., Engstrom, E., Niklasson, A., Andersson, E., Smith, L., & Lofqvist, C. (2009). Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*, 123(4), e638-645. doi:10.1542/peds.2008-2697
- » Higgins, J. P. T., & Green, S. (2011). Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. *Cochrane*, 1-639. Disponible en: www.cochrane-handbook.org
- » Hittner, H. M., Godio, L. B., Rudolph, A. J., Adams, J. M., Garcia-Prats, J. A., Friedman, Z., . . . Monaco, W. A. (1981). Retrolental fibroplasia: efficacy of vitamin E in a double-blind clinical study of preterm infants. *NEJM*, 305(23), 1365-1371. doi:10.1056/NEJM198112033052301
- » Hittner, H. M., Godio, L. B., Speer, M. E., Rudolph, A. J., Taylor, M. M., Blifeld, C., & Kretzer, F. L. (1983). Retrolental Fibroplasia: further clinical evidence and ultrastructural support for efficacy of vitamin E in the preterm infant. *Pediatrics*, 71(3), 423.
- » Holmstrom, G., el Azazi, M., Jacobson, L., & Lennerstrand, G. (1993). A population based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. *Br J Ophthalmol*, 77(7), 417-423.
- » Hunter D, & Repka M. (1992). Diode Laser Photocoagulation for Threshold Retinopathy of Prematurity : A Randomized Study. *Ophthalmology*, 100, 238-244. doi:10.1016/S0161-6420(93)31664-7
- » Hylander, M. A., Strobino, D. M., Pezzullo, J. C., & Dhanireddy, R. (2001). Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol*, 21(6), 356-362. doi:10.1038/sj.jp.7210548
- » International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP). (2005). ICROP. *Arch Ophthalmol*, 123(7), 991-999. doi:10.1001/archopht.123.7.991

- » International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP), & The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. (1984). An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 102(8), 1130-1134. doi:10.1001/archoph.1984.01040030908011
- » Johnson, L., Quinn, G. E., Abbasi, S., Otis, C., Goldstein, D., Sacks, L., . . . et al. (1989). Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial. *J Pediatr*, 114(5), 827-838.
- » Kalina, R. E., Hodson, W. A., & Morgan, B. C. (1972). Retrolental fibroplasia in a cyanotic infant. *Pediatrics*, 50(5), 765.
- » Khoo, B. K., Koh, A., Cheong, P., & Ho, N. K. (2000). Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants with heavily pigmented irides. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 37(1), 15-20.
- » Kinsey, V. E. (1956). Retrolental fibroplasia; cooperative study of retrolental fibroplasia and the use of oxygen. *AMA Arch Ophthalmol*, 56(4), 481-543.
- » Lanman, J. T., Guy, L. P., & Dancis, J. (1954). Retrolental fibroplasia and oxygen therapy. *J Am MED Assoc*, 155(3), 223-226. doi:10.1001/jama.1954.03690210001001
- » Lee, J. Y., Du, Y. E., Coki, O., Flynn, J. T., Starren, J., & Chiang, M. F. (2010). Parental perceptions toward digital imaging and telemedicine for retinopathy of prematurity management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 248(1), 141-147. doi:10.1007/s00417-009-1191-6
- » Lepore, D., Quinn, G. E., Molle, F., Baldascino, A., Orazi, L., Sammartino, M., . . . Romagnoli, C. (2014). Intravitreal bevacizumab versus laser treatment in type 1 retinopathy of prematurity: report on fluorescein angiographic findings. *Ophthalmology*, 121(11), 2212-2219. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.015
- » Lin, L. I. (1989). A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*, 45(1), 255-268.
- » Lofqvist, C., Andersson, E., Sigurdsson, J., Engstrom, E., Hard, A. L., Niklasson, A., . . . Hellstrom, A. (2006). Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 124(12), 1711-1718. doi:10.1001/archoph.124.12.1711
- » Lomuto, C. C., Galina, L., Brussa, M., Quiroga, A., Alda, E., Benítez, A. M., . . . Visintín, P. (2010). Epidemiología de la retinopatía del prematuro en servicios públicos de la Argentina durante 2008. *Arch Argent Pediatr*, 108(1), 24-30.
- » Lucey, J. F., & Dangman, B. (1984). A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Pediatrics*, 73(1), 82-96.
- » Maayan-Metzger, A., Avivi, S., Schushan-Eisen, I., & Kuint, J. (2012). Human milk versus formula feeding among preterm infants: short-term outcomes. *Am J Perinatol*, 29(2), 121-126. doi:10.1055/s-0031-1295652

- » Mactier, H., McCulloch, D. L., Hamilton, R., Galloway, P., Bradnam, M. S., Young, D., . . . Weaver, L. T. (2012). Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr*, 160(6), 954-959.e951. doi:10.1016/j.jpeds.2011.12.013
- » Maier, R. F., Obladen, M., Muller-Hansen, I., Kattner, E., Merz, U., Arlettaz, R., . . . Gilberg, F. (2002). Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *J Pediatr*, 141(1), 8-15. doi:10.1067/mpd.2002.124309
- » Maier, R. F., Obladen, M., Scigalla, P., Linderkamp, O., Duc, G., Hieronimi, G., . . . et al. (1994). The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *NEJM*, 330(17), 1173-1178. doi:10.1056/nejm199404283301701
- » Manzoni, P., Rinaldi, M., Cattani, S., Pugni, L., Romeo, M. G., Messner, H., . . . Farina, D. (2009). Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA*, 302(13), 1421-1428. doi:10.1001/jama.2009.1403
- » Marroquín G. (2006). *Oftalmología pediátrica: Guías de manejo*. Colombia: Asociación Colombiana de Oftalmología Pediátrica y estrabismo (ACOPE).
- » Marsh, V. A., Young, W. O., Dunaway, K. K., Kissling, G. E., Carlos, R. Q., Jones, S. M., . . . Gal, P. (2005). Efficacy of topical anesthetics to reduce pain in premature infants during eye examinations for retinopathy of prematurity. *Ann Pharmacother*, 39(5), 829-833. doi:10.1345/aph.1E476
- » Mehta, M., Mansfield, T., & VanderVeen, D. K. (2010). Effect of topical anesthesia and age on pain scores during retinopathy of prematurity screening. *J Perinatol*, 30(11), 731-735. doi:10.1038/jp.2010.36
- » Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2013a). *Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. Guía N° 04*. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/prematuros/GPC_Completa_Premat.pdf
- » Ministerio de Salud y Protección Social de COlombia. (2013b). *Guía de práctica clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. Guía n° 03*. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/Anomalias%20congenitas/GPC_Completa_Anom_Conge.pdf.
- » Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2016). *Manual de atención integral en salud visual de Colombia*.
- » Morin J., Luu T., Superstein R., Ospina L., et al. (2016). Neurodevelopmental outcomes following bevacizumab injections for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*, 137(4), 2015-3218.
- » Mintz-Hittner, H. A., Kennedy, K. A., & Chuang, A. Z. (2011). Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *NEJM*, 364(7), 603-615. doi:10.1056/NEJMoa1007374
- » National Institute for Health and Care Excellence. (2014). *Developing NICE guidelines: the manual*. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/media/default/about/what-we-do/our-programmes/developing-nice-guidelines-the-manual.pdf>

- » Ohls, R. K., Christensen, R. D., Kamath-Rayne, B. D., Rosenberg, A., Wiedmeier, S. E., Roohi, M., . . . Lowe, J. R. (2013). A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. *Pediatrics*, *132*(1), e119-127. doi:10.1542/peds.2013-0143
- » Ohls, R. K., Ehrenkranz, R. A., Das, A., Dusick, A. M., Yolton, K., Romano, E., . . . Lee, K. G. (2004). Neurodevelopmental outcome and growth at 18 to 22 months' corrected age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron. *Pediatrics*, *114*(5), 1287-1291. doi:10.1542/peds.2003-1129-L
- » Ohls, R. K., Ehrenkranz, R. A., Wright, L. L., Lemons, J. A., Korones, S. B., Stoll, B. J., . . . Das, A. (2001). Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*, *108*(4), 934-942.
- » Ohlsson, A., & Aher, S. M. (2014). Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4). doi:10.1002/14651858.CD004863.pub4
- » Palmer, E. A., Flynn, J. T., Hardy, R. J., Phelps, D. L., Phillips, C. L., Schaffer, D. B., & Tung, B. (1991). Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*, *98*(11), 1628-1640.
- » Pammi, M., & Abrams, S. A. (2015). Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd007137. doi:10.1002/14651858.CD007137.pub4
- » Patz, A. (1954). Oxygen studies in retrolental fibroplasia. IV Clinical and experimental observations. *Am J Ophthalmol*, *38*(3), 291-308.
- » Patz, A. (1957). The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *E. Mead Johnson Award Address*, *19*(3), 504-524.
- » Patz, A., Hoeck, L. E., & De La Cruz, E. (1952). Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. *Am J Ophthalmol*, *35*(9), 1248-1253.
- » Phelps, D. L., Rosenbaum, A. L., Isenberg, S. J., Leake, R. D., & Dorey, F. J. (1987). Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics*, *79*(4), 489-500.
- » Photo ROP-Cooperative Group. (2008). The photographic screening for retinopathy of prematurity study (photo-ROP). Primary outcomes. *Retina*, *28*(3 Suppl), S47-54. doi:10.1097/IAE.0b013e31815e987f
- » Puklin, J. E., Simon, R. M., & Ehrenkranz, R. A. (1982). Influence on retrolental fibroplasia of intramuscular vitamin E administration during respiratory distress syndrome. *Ophthalmology*, *89*(2), 96-103.
- » Quinn, G. E., Gilbert, C., Darlow, B. A., & Zin, A. (2010). Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. *Chin Med J (Engl)*, *123*(20), 2929-2937.

- » Reynolds, J. D., Dobson, V., Quinn, G. E., Fielder, A. R., Palmer, E. A., Saunders, R. A., . . . Tung, B. (2002). Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*, 120(11), 1470-1476.
- » Royal College of Ophthalmologists, Royal College of Paediatrics and Child Health, British Association of Perinatal Medicine, & BLISS. (2008). *Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity*. Disponible en: <http://www.iapb.org/sites/iapb.org/files/RCO%20ROP%20guidelines%20all%202008.pdf>.
- » Sankar, M. J., Sankar, J., Mehta, M., Bhat, V., & Srinivasan, R. (2016). Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, Cd009734. doi:10.1002/14651858.CD009734.pub2
- » Saugstad, O. D., & Aune, D. (2014). Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*, 105(1), 55-63. doi:10.1159/000356561
- » Schmidt, B., Whyte, R. K., Asztalos, E. V., Moddemann, D., Poets, C., Rabi, Y., . . . Roberts, R. S. (2013). Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *Jama*, 309(20), 2111-2120. doi:10.1001/jama.2013.5555
- » Schmolzer, G. M., Kumar, M., Pichler, G., Aziz, K., O'Reilly, M., & Cheung, P. Y. (2013). Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 347, f5980. doi:10.1136/bmj.f5980
- » Seiberth, V., Linderkamp, O., & Vardarli, I. (1997). Transscleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*, 115(10), 1270-1275.
- » Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., . . . Bouter, L. M. (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 7, 10. doi:10.1186/1471-2288-7-10
- » Shenai, J. P., Kennedy, K. A., Chytil, F., & Stahlman, M. T. (1987). Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*, 111(2), 269-277.
- » Shohat, M., Reisner, S. H., Krikler, R., Nissenkorn, I., Yassur, Y., & Ben-Sira, I. (1983). Retinopathy of Prematurity: Incidence and Risk Factors. *Pediatrics*, 72(2), 159.
- » Stenson, B. J., Tarnow-Mordi, W. O., Darlow, B. A., Simes, J., Juszczak, E., Askie, L., . . . Brocklehurst, P. (2013). Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *NEJM*, 368(22), 2094-2104. doi:10.1056/NEJMoa1302298
- » Stevens, B., Yamada, J., Ohlsson, A., Haliburton, S., & Shorkey, A. (2016,). Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*, 16;7:CD001069. doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub5 (Esto fue agregado por la editora, confirmar que es correcto).

- » Uberos, J., Miras-Baldo, M., Jerez-Calero, A., & Narbona-Lopez, E. (2014). Effectiveness of vitamin A in the prevention of complications of prematurity. *Pediatr Neonatol*, 55(5), 358-362. doi:10.1016/j.pedneo.2013.12.002
- » World Health Organization. (2007). Global Initiative for the Elimination of Avoidable Blindness : action plan 2006-2011. Vision 2020. The right to sight. Disponible en: http://www.who.int/blindness/Vision2020_report.pdf
- » World Health Organization. (2014). *Handbook for Guideline Development* (2° ed.): World Health Organization.
- » World Health Organization. (2016). *WHO GUIDELINES FOR THE Treatment of Treponema pallidum (syphilis)*. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf>
- » Wu, C., Petersen, R. A., & VanderVeen, D. K. (2006). RetCam imaging for retinopathy of prematurity screening. *J Aapos*, 10(2), 107-111. doi:10.1016/j.jaapos.2005.11.019
- » Zimmermann-Paiz, M. A., & Quiroga-Reyes, C. R. (2011). Catarata pediátrica en un país en vías de desarrollo: revisión retrospectiva de 328 casos. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 74, 163-165.

ANEXOS

ANEXO 1. GRUPO DESARROLLADOR

Para el desarrollo de la adaptación de la guía de práctica clínica basada en la evidencia para la retinopatía de la prematuridad se conformó un equipo multidisciplinario que busca apoyar el desarrollo de las recomendaciones siguiendo los estándares metodológicos más altos.

COORDINADORES

Dr. Rodrigo Pardo. Director Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad Nacional de Colombia. Presidente de la Junta Directiva del Brazo Latinoamericano de la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica.

Marcela Torres QF MSc PhD (c). Gerente editorial del Grupo Cochrane Infecciones de Transmisión Sexual (ITS). Miembro de la Junta Directiva del Brazo Latinoamericano de la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica.

Dr. Juan Carlos Silva. Oftalmólogo. Asesor regional. Organización Panamericana de la Salud.

Dr. Pablo Durán. Pediatra . Asesor regional. Organización Panamericana de la Salud.

EQUIPO TEMÁTICO

Dr. Gabriel Lonngi Rojas. Neonatólogo. Coordinador académico de la División de Neonatología. Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia. Director del Departamento de Pediatría y Neonatología de la Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

Dr. Juan Manuel Pardo. Oftalmólogo pediatra. Profesor del Departamento de Cirugía, Unidad de Oftalmología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Dr. Andrés Galindo. Pediatra. Maestría en Epidemiología clínica (c). Coordinador de investigación de la Sociedad Colombiana de Pediatría Regional Bogotá.

Grupo ROP de Argentina.*

EQUIPO EPIDEMIOLÓGICO

Todos los miembros del equipo metodológico realizaron las síntesis de evidencia a partir de la identificación de estudios incluidos y los perfiles de evidencia GRADE.

Dra. María Teresa Vallejo. Epidemióloga. Experta en guías y protocolos clínicos. Instituto de Investigaciones Clínicas. Coordinadora del equipo epidemiológico de la Universidad Nacional de Colombia..

Dr. Carlos Grillo. Ginecólogo. Epidemiólogo. Editor coordinador. Cochrane ITS. Federación Colombiana de Ginecología. Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional de Colombia.

Dr. Jairo Amaya. Ginecólogo. Epidemiólogo. Experto en guías y protocolos clínicos. Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional de Colombia.

María Paula Gutiérrez. Nutricionista. Maestría de Epidemiología clínica (c). Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia.

ENCARGADO DE DE BÚSQUEDAS

John Feliciano. Especialista de la Información. Grupo Cochrane STI. Bogotá, Colombia.

Revisores pares


Dra. Marcela Uribe Layseca. Oftalmóloga pediatra. Fundación Oftalmológica de Santander, Colombia.

Dr. Jesús Ojino Sosa García. Director de Integración de Guías de Práctica Clínica. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México.


PANEL DE EXPERTOS DESARROLLADO DURANTE LA II CUMBRE LATINOAMERICANA DE LA PREMATURIDAD, BOGOTÁ 2016

NOMBRE	PAÍS	ESPECIALIDAD	AFILIACIÓN
Diana Fariña	Argentina	Neonatología	Ministerio de Salud de la Nación
Patricia Fernández	Argentina	Neonatología	Ministerio de Salud de la Nación
Alejandro Colmenares	Colombia	Neonatología	Hospital Militar Central
Clara Esperanza Galvis	Colombia	Neonatología	Hospital Militar Central
Jose María Solano	Colombia	Neonatología	Asociación Colombiana de Neonatología
Enrique Udaeta	México	Neonatología	Hospital Infantil de México y Asociación Mexicana de Pediatría



			
Mónica Villa	México	Neonatología	Hospital Infantil de México Federico Gómez
Tania Corpeño	Nicaragua	Neonatología	Hospital Bertha Calderón y Ministerio de Salud de Nicaragua
María Josefa Castro	Venezuela	Neonatología	Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño y Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría
María Martha Galán	Argentina	Oftalmología	Nueva Clínica del Niño de La Plata
Alexia Romanelli	Bolivia	Oftalmología	Hospital del Niño
João Borges Fortes	Brasil	Oftalmología	Programa de Prevención de Ceguera por Retinopatía de la Prematuridad HCPA/UFRGS/ UNIFESP
Marcia Tartarella	Brasil	Oftalmología	Sociedad de Oftalmopediatría Latinoamericana
Andrea Zin	Brasil	Oftalmología	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira-Fundação Oswaldo Cruz
Alejandro Vázquez De Kartzow	Chile	Oftalmología	Centromed, Viña del Mar y Hospital Clínico de Viña del Mar
Diego Ossadon	Chile	Oftalmología	Hospital de Niños Roberto del Río
Pedro Acevedo	Colombia	Oftalmología	Fundación Oftalmológica Nacional
Claudia Zuluaga	Colombia	Oftalmología	Universidad del Valle e Instituto para Niños Ciegos y Sordos del Valle
Angela María Fernández	Colombia	Oftalmología	Sociedad Colombiana de Oftalmología



			
Marta Montenegro	Colombia	Oftalmología	Grupo de investigación Visión Colombia Unisanitas
Martha Catalina Ortiz	Colombia	Oftalmología	Asociación Colombiana de Oftalmología Pediátrica
Ana Catalina Tabares	Costa Rica	Oftalmología	Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz
Alfonso Almeida	Ecuador	Oftalmología	Clínica Santa Lucía
Luis Porfirio Orozco	México	Oftalmología	Sociedad Mexicana de Oftalmología
Consuelo Zepeda	México	Oftalmología	Hospital Ángeles Del Carmen de Guadalajara
Luz Gordillo	Perú	Oftalmología	Instituto Damos Visión y Programa de ROP
Clare Gilbert	Reino Unido	Oftalmología	London School of Hygiene and Tropical Medicine
Rolando Domínguez	San Salvador	Oftalmología	Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom
Juan Ubiera	República Dominicana	Oftalmología	Plaza de la Salud y Centro Laser
Ana Quiroga	Argentina	Enfermería	Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud
Teresa Palomino	Bogotá	Enfermería	Colsubsidio
Pamela Gallardo	Chile	Enfermería	Ministerio de Salud
Diana Hernández	Colombia	Enfermería	Universidad del Valle
María Jovita Plascencia	México	Enfermería	Instituto Nacional de Perinatología
Irama Josefina López Urbina	Venezuela	Enfermería	Instituto Venezolano de los Seguros Sociales

HCPA, Hospital Central de Porto Alegre; UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; UNIFESP, Universidade Federal de São Paulo.

***MIEMBROS DEL GRUPO ROP DE ARGENTINA QUE REVISARON LOS BORRADORES**

Celia Lomuto (coordinadora). Médica pediatra neonatóloga. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud de la Nación.

Ernesto Alda. Médico pediatra neonatólogo. Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires.

Alicia Benítez. Médica pediatra neonatóloga. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

Liliana Bouzas. Médica pediatra neonatóloga. Hospital Juan P. Garrahan, CABA.

Marina Brussa. Médica oftalmóloga. Representante de la Sociedad Argentina de Oftalmología Infantil (SAOI), Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA.

Adriana Cattaino. Médica pediatra neonatóloga. Representante del Comité de Estudios Feto Neonatales, Sociedad Argentina de Pediatría (CEFEN-SAP), Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, CABA.

Alejandro Dinerstein. Médico pediatra neonatólogo. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA.

Norma Erpen. Licenciada en enfermería. Hospital Juan P. Garrahan, CABA.

Lidia Galina. Médica pediatra neonatóloga. Hospital Juan P. Garrahan, CABA.

Celeste Mansilla. Médica oftalmóloga. Hospital Juan P. Garrahan, CABA.

Silvia Marinaro. Médica pediatra neonatóloga. Hospital Donación Francisco Santojanni, CABA.

Ana Quiroga. Licenciada en enfermería. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud de la Nación.

Celia Sánchez. Médica oftalmóloga. Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

Teresa Sepúlveda. Médica pediatra neonatóloga. Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, CABA.

Patricia Visintín. Médica oftalmóloga. Representante del Consejo Argentino de Oftalmología (CAO).

ANEXO 2. DECISIÓN DE ADAPTACIÓN

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de la presente etapa, se realizó al inicio una búsqueda sistemática de las GPC disponibles en diferentes fuentes, cuyos alcances y objetivos fueran concordantes con los propuestos por el Grupo Desarrollador para la elaboración de la presente guía, con el uso de mecanismos de evaluación de validez interna –presencia de sesgos potenciales en el desarrollo de la GPC y determinación de su grado de validez extern–, aplicabilidad de las recomendaciones emitidas por la GPC, y disponibilidad de elementos facilitadores para la implementación de las recomendaciones.

A continuación, se presenta la metodología utilizada en esta fase, siempre según los lineamientos propuestos a nivel internacional.

1. BÚSQUDA SISTEMÁTICA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se realizó una búsqueda sistemática, con alta sensibilidad, con el objetivo de identificar guías de práctica clínica (GPC) sobre retinopatía de la prematuridad, incluidas GPC institucionales, nacionales e internacionales, dirigidas a profesionales de la salud y a pacientes.

1.1 FUENTES DE INFORMACIÓN

De acuerdo con la especificidad temática de la búsqueda, se seleccionaron los siguientes recursos electrónicos como fuente de información:

a) Bases de datos de organismos elaboradores y compiladores de GPC

- Guidelines International Network (GIN).
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
- National Guideline Clearinghouse (NGC).
- New Zealand Guidelines Group (NZGG).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- American College of Physicians (ACP).
- National Health and Medical Research Council (NHMRC).
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).
- Canadian Medical Association (CMA).
- GuíaSalud.
- American Association of Ophthalmologist.

b) Bases de datos biomédicas

- MEDLINE.
- EMBASE.

c) Motores de búsqueda genéricos

- Google.
- Google Scholar.

1.2 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

1.2.1 DISEÑO

Los expertos del grupo desarrollador de la guía identificaron los términos clave de búsqueda (lenguaje natural) correspondientes a la condición clínica de interés (población diana de la GPC). Luego se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado (términos MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre (variaciones ortográficas, plurales, sinónimos, acrónimos y abreviaturas).

1.2.2 ADAPTACIÓN Y AJUSTE

A partir de la estrategia genérica, se adaptaron estrategias de búsqueda para los diferentes recursos mediante el empleo, siempre que fue posible, de expansión de términos, identificadores de campo (título y resumen), truncadores, operadores booleanos y de proximidad. Se verificó la adecuación de la lógica booleana y parsimonia de cada sintaxis de búsqueda.

1.2.3 IMPLEMENTACIÓN

Se implementaron las estrategias de búsqueda mediante el uso de herramientas básicas y avanzadas. En los repositorios de GPC disponibles, la búsqueda se efectuó rastreando palabras clave mediante la herramienta “buscar” del navegador de internet. En el caso de Google y Google Scholar, se aplicó un pretamizaje de los resultados, teniendo como criterio de inclusión la presencia de la palabra “guía” o sus equivalentes en el título de la publicación.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma, con límite en la fecha de publicación (últimos cinco años). Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en búsquedas sistemáticas de literatura. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal previamente entrenado, con la auditoría de un especialista en información de Cochrane ITS.

2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GPC Y DE LA IMPLEMENTABILIDAD DE LAS RECOMENDACIONES:

2.1 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS GPC ELEGIBLES

Una vez detectadas las guías elegibles, se evaluó su calidad mediante la aplicación del Instrumento AGREE II. Cada guía fue revisada de manera independiente por dos expertos previamente entrenados en el uso de la herramienta, quienes puntuaron cada uno de los ítems contenidos en los seis diferentes dominios del instrumento. La calificación final se obtuvo mediante un proceso de estandarización de los puntajes de ambos evaluadores, de acuerdo a lo estipulado por la Colaboración AGREE (www.agreetrust.org). Una vez estandarizados los puntajes de los seis dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía, el cual también fue estandarizado.

3. DECISIÓN DE ADAPTACIÓN O DESARROLLO DE *NOVO*

Una vez sorteados los pasos anteriormente descritos, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo, con el fin de determinar si era factible el proceso de adaptación o si, por el contrario, era necesario el desarrollo *de novo*.

RESULTADOS

Búsqueda sistemática de las GPC existentes

Como resultado del proceso de búsqueda, se encontraron 102 referencias; luego de la revisión de títulos y resúmenes, la obtención de textos completos y su revisión, se encontraron cinco guías elegibles para ser adaptadas.

En el cuadro A1 se presentan las características globales de las guías consideradas elegibles para realizar el proceso de evaluación de calidad.

CUADRO A1. GUÍAS ELEGIBLES PARA EVALUACIÓN DE CALIDAD

NOMBRE DE LA GUÍA	GRUPO DESARROLLADOR	PAÍS	IDIOMA	AÑO DE PUBLICACIÓN/ ACTUALIZACIÓN
Retinopathy of prematurity screening	Government of Western Australia. Women and Newborn Health Service. King Edward Memorial Hospital	Australia	Inglés	2015

				
Guía de práctica clínica de detección, diagnóstico y tratamiento de retinopatía de la prematuridad en el segundo y tercer nivel de atención	Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica	Mexico	Español	2015 (actualización)
Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro	Ministerio de Salud y Protección Social	Colombia	Español	2013
Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity	American Academy of Pediatrics	Estados Unidos	Inglés	2013
Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP)	Grupo ROP Ministerio de Salud	Argentina	Español	2016

Una vez detectadas las guías elegibles, se evaluó su calidad a través de la aplicación del Instrumento AGREE II. Cada guía fue revisada de manera independiente por dos expertos previamente entrenados en el uso de la herramienta, quienes puntuaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios del instrumento. La calificación final se obtuvo mediante un proceso de estandarización de los puntajes de ambos evaluadores, de acuerdo a lo estipulado por la Colaboración AGREE (www.agreetrust.org). Una vez estandarizados los puntajes de los seis dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía, el cual también fue estandarizado.

En el cuadro A2 se presenta el consolidado del proceso de evaluación de la calidad para cada una de las guías según los ítems y dominios contemplados en el instrumento AGREE II.

CUADRO A2. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ELEGIBLES

GRUPO DESARROLLADOR	DOMINIO 1	DOMINIO 2	DOMINIO 3	DOMINIO 4	DOMINIO 5	DOMINIO 6	EVALUACIÓN GLOBAL	RECOMENDACIÓN AGREE II
	ALCANCE Y OBJETIVO	PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS	RIGOR EN LA ELABORACIÓN	CLARIDAD EN LA PRESENTACIÓN	APLICABILIDAD	INDEPENDENCIA EDITORIAL		
Government of Western Australia. Women and Newborn Health Service. King Edward Memorial Hospital (Government of Western Australia, Women and Newborn Health Service, & King Edward Memorial Hospital)	14%	14%	14%	52%	14%	14%	1	No recomendada
Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica	100%	62%	59%	52%	14%	100%	4	No recomendada
L Visser, R Singh, M Young, H Lewis, N McKerrow (ROP Working Group, South Africa)	38%	14%	14%	43%	14%	14%	2	No recomendada
Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia	100%	62%	100%	43%	50%	100%	6	Recomendada
American Academy of Pediatrics	44%	17%	40%	44%	0%	25%	4	No recomendada
Grupo ROP Ministerio de Salud de la Nación Argentina	94%	72%	69%	39%	0%	75%	5	Recomendada
Real College of Ophthalmologists	53%	86%	67%	69%	38%	67%	5	Recomendada

Matriz final de decisiones: posibilidad de implementación de la GPC

Una vez sorteados los pasos antes descritos, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de la guía con el fin de determinar si era factible el proceso de adaptación o por el contrario era necesario el desarrollo *de novo*. Para ello, el GDG consolidó las actividades realizadas y creó una matriz de decisión en la que se contemplaron los ítems descritos en la sección de metodología.

En el cuadro A3 se muestra un resumen de decisiones.

CUADRO A3. RESUMEN DE DECISIONES

GRUPO DESARROLLADOR	CONCORDANCIA CON LOS ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC	RESPONDE PREGUNTAS RELEVANTES DE LA GPC	CALIFICACIÓN AGREE II	DISPONIBILIDAD DE ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	DISPONIBILIDAD DE TABLAS DE EVIDENCIA	IMPLEMENTACION	DECISIÓN DEL GDG
Australia, 2015	PARCIAL	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	NO	NO ADAPTAR
Instituto Mexicano del Seguro Social, 2015	PARCIAL	SÍ	NO RECOMENDADA	SÍ	NO	NO	NO ADAPTAR
Sudáfrica, 2013	SÍ	SÍ	NO RECOMENDADA	NO	NO	NO	NO ADAPTAR
Colombia, 2013	PARCIAL	PARCIALMENTE	RECOMENDADA	SÍ	SÍ	SÍ	ADAPTAR RECOMENDACIONES APLICABLES
American Academy of Pediatrics, 2013	SÍ	SÍ	NO RECOMENDADA	NO	NO	NO	NO ADAPTAR
Grupo ROP Argentina, 2015	SÍ	SÍ	RECOMENDADA	SÍ	PARCIAL	SÍ	ADAPTAR RECOMENDACIONES APLICABLES

ANEXO 3. PREGUNTAS PICO

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO O PROTECTORES PARA LA OCURRENCIA DE RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD (ROP)?		
POBLACIÓN	FACTORES DE RIESGO	DESENLACES
Recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y/o menos de 1500 g de peso al nacer.	<ul style="list-style-type: none"> ● Leche materna ● Lactoferrina ● Vitamina A ● Vitamina E ● Inositol ● Eritropoyetina ● Administración de oxígeno ● Saturación de oxígeno ● CPAP nasal 	Proporción de recién nacidos prematuros con ROP.

CPAP, presión positiva continua de la vía aérea; ROP, retinopatía de la prematuridad.

¿CUÁL ES LA TÉCNICA DE TAMIZAJE DE ROP A UTILIZAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS?		
POBLACIÓN	TÉCNICA/PRUEBA ÍNDICE	DESENLACES
Recién nacidos con peso al nacer de < 2000 g y/o de 36 semanas o menos de edad, o con cualquier peso que presente al menos una de las situaciones identificadas como factores de riesgo de ROP .	<ul style="list-style-type: none"> ● Oftalmoscopia binocular indirecta (OBI) ● Telemedicina ● Aplicaciones móviles 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sensibilidad ● Especificidad ● Valor predictivo positivo ● Valor predictivo negativo

¿CUALES SON LAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD?

POBLACIÓN	INTERVENCIÓN/ COMPARADOR	DESENLACES
Recién nacidos con peso al nacer de < 2000 g y/o de 36 semanas o menos de edad, o con cualquier peso diagnosticados con ROP .	<ul style="list-style-type: none"> • Crioterapia • Terapia láser con argón • Terapia con diodo láser • Láser transescleral • Láser transpupilar 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría • Agudeza visual • Necesidad de tratamiento adicional • Progresión parcial o completa de desprendimiento retiniano • Complicaciones: laceración corneana, interrupción del tratamiento, requerimiento de intubación oro-traqueal, sangrado y opacidad transitoria de la córnea • Eventos adversos

ROP, retinopatía de la prematuridad.

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADOS CON RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD?

POBLACIÓN	MÉTODO/ COMPARADOR	DESENLACES
Recién nacidos con peso al nacer de < 2000 g y/o de 36 semanas o menos de edad, o con cualquier peso diagnosticados con ROP.	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-VEGF • Bevacizumab • Pegaptanib 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría • Agudeza visual • Necesidad de tratamiento adicional • Progresión parcial o completa de desprendimiento retiniano • Complicaciones • Eventos adversos

VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular (por sus siglas en inglés); ROP, retinopatía de la prematuridad.

POBLACIÓN	SEGUIMIENTO
Recién nacidos con peso al nacer de < 2000 g y/o de 36 semanas o menos de edad, o con cualquier peso con ROP que recibieron tratamiento.	<ul style="list-style-type: none">● Plan de seguimientos con especialistas● Controles posoperatorios● Periodicidad● Rehabilitación

ROP, retinopatía de la prematuridad.

ANEXO 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

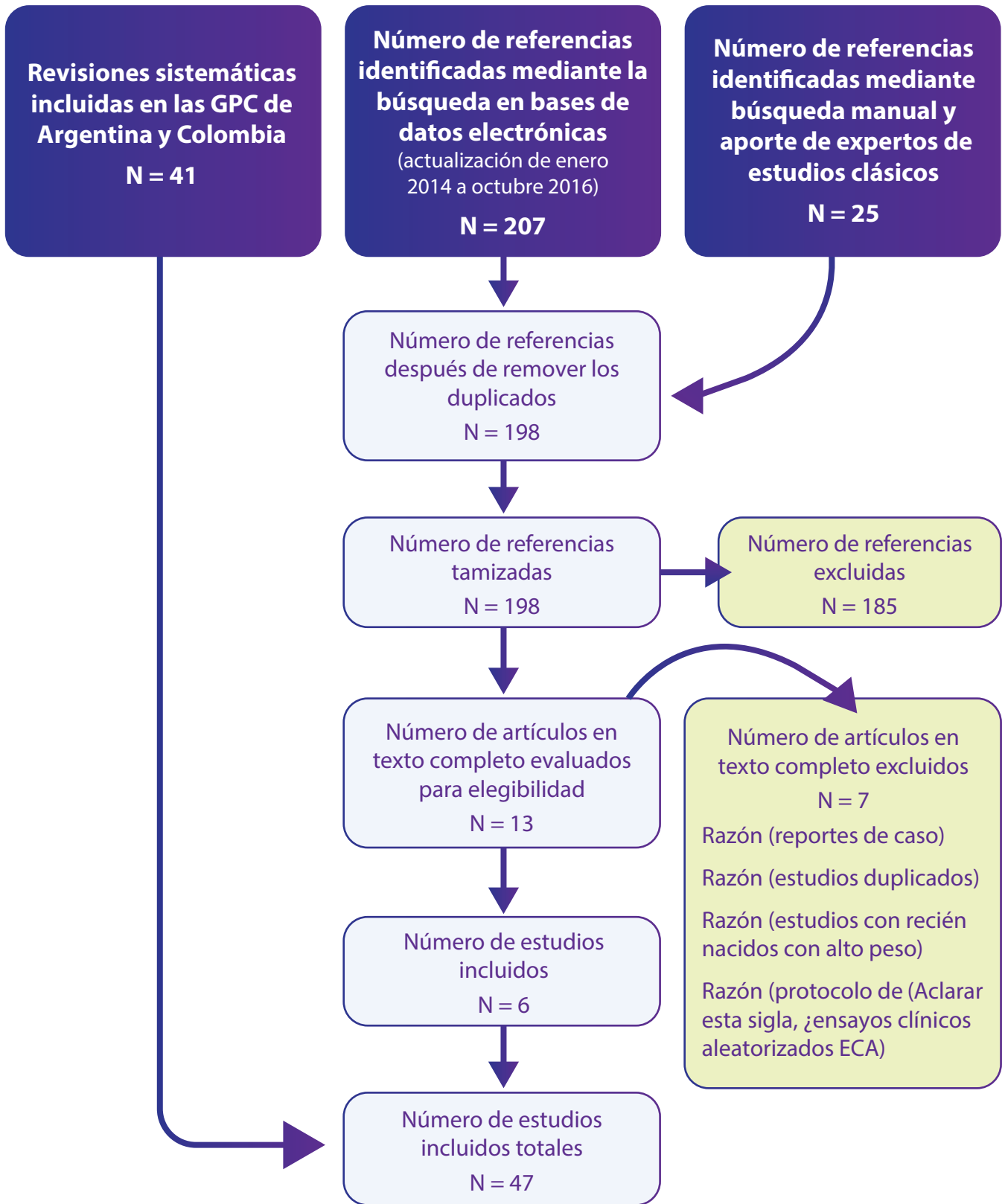
DIAGNÓSTICO

1. 'retrolental fibroplasia'/exp
2. (prematurity NEAR/5 retinopath*):ab,ti
3. (retrolent* NEAR/5 fibro*):ab,ti
4. (retrolent* NEAR/5 dysplasia):ab,ti
5. or/1-4
6. 'sensitivity and specificity'/exp
7. sensitivity:ab,ti
8. specificity:ab,ti
9. ((pre-test or pretest) adj probability):ab,ti
10. post-test probability:ab,ti
11. predictive value*:ab,ti
12. likelihood ratio*:ab,ti

TRATAMIENTO

- | | |
|---|------------------------------------|
| 1. 'retrolental fibroplasia'/exp | 13. 'ophthalmic laser'/exp |
| 2. (prematurity NEAR/5 retinopath*):ab,ti | 14. 'ophthalmic laser':ab,ti |
| 3. (retrolent* NEAR/5 fibro*):ab,ti | 15. 'transescleral laser':ab,ti |
| 4. (retrolent* NEAR/5 dysplasia):ab,ti | 16. 'bevacizumab'/exp |
| 5. or/1-4 | 17. 'bevacizumab':ab,ti |
| 6. 'ophthalmic diode laser'/exp | 18. 'pegaptanib'/exp |
| 7. 'diode laser':ab,ti | 19. pegaptanib:ab,ti |
| 8. 'cryotherapy'/exp | 20. 'angiogenesis inhibitor'/exp |
| 9. cryotherapy:ab,ti | 21. 'angiogenesis inhibitor':ab,ti |
| 10. 'ophthalmic argon laser'/exp | 22. 'anti VEGF':ab,ti |
| 11. 'argon laser':ab,ti | 23. or/6-22 |
| 12. 'transpupillary laser':ab,ti | 24. 5 and 23 |

DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA TAMIZACIÓN Y SELECCIÓN DE EVIDENCIA



ANEXO 5. CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

GRUPO DESARROLLADOR	DOMINIO 1	DOMINIO 2	DOMINIO 3	DOMINIO 4	DOMINIO 5	DOMINIO 6	EVALUACIÓN GLOBAL	RECOMENDACIÓN AGREE II
	ALCANCE Y OBJETIVO	PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS	RIGOR EN LA ELABORACIÓN	CLARIDAD DE LA PRESENTACIÓN	APLICABILIDAD	INDEPENDENCIA EDITORIAL		
Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia	100%	62%	100%	43%	50%	100%	6	Recomendada
American Academy of Pediatrics	44%	17%	40%	44%	0%	25%	4	No recomendada
Grupo ROP Ministerio de Salud de la Nación Argentina	94%	72%	69%	39%	0%	75%	5	Recomendada
Real College of Ophthalmologists	53%	86%	67%	69%	38%	67%	5	Recomendada

REVISIONES SISTEMÁTICAS

AUTOR Y AÑO	1 ¿Fue un diseño a priori?	2 ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos?	3 ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?	4 ¿Se utilizó el estado de la publicación (p. ej., literatura gris) como criterio de inclusión?	5 ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y los estudios excluidos?	6 ¿Se mencionan las características de los estudios?	7 ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?	8 ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?	9 ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?	10 ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?	11 ¿Fueron declarados los conflictos de intereses?	PUNTAJE
PAMMI 2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	11
AHER 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	11
OHLSSON 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	11
SCHMÖLZER 2013	x	?	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	x	✓	7
ASKIE LM 2009	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?	✓	10
SAUGSTAD 2013	x	x	x	x	x	✓	?	x	✓	x	x	2
BROWN 2012	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10
DEMPSEY 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	11
STEVENS 2016	✓	?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10
FIERSON 2015	x	✓	✓	x	x	x	x	?	x	x	✓	3
SANKAR 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	10

✓ = Si x = No ? = No se puede responder

CALIFICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS EN LA GUÍA (CRITERIOS MANUAL COLABORACIÓN COCHRANE)

DIAGNÓSTICO

AUTOR Y AÑO	¿Hubo una generación de la secuencia de asignación adecuada ?	¿Hubo un adecuado ocultamiento de la asignación?	¿Hubo enmascaramiento de quien administró el tratamiento?	¿Hubo enmascaramiento de quien efectuó el análisis?	¿Hubo enmascaramiento de quien recibió el tratamiento?	Hay un manejo completo de los datos ausentes	Hay riesgo de sesgo de reporte de los desenlaces	Riesgo de otros sesgos
KHOO 2000	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	BAJO RIESGO DE SESGO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	ALTO RIESGO DE SESGO	BAJO RIESGO DE SESGO

TRATAMIENTO

AUTOR Y AÑO	¿Hubo una generación de la secuencia de asignación adecuada ?	¿Hubo un adecuado ocultamiento de la asignación?	¿Hubo enmascaramiento de quien administró el tratamiento?	¿Hubo enmascaramiento de quien efectuó el análisis?	¿Hubo enmascaramiento de quien recibió el tratamiento?	Hay un completo manejo de los datos ausentes	Hay riesgo de sesgo de reporte de los desenlaces	Riesgo de otros sesgos
HUNTER 1993	ALTO RIESGO DE SESGO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	BAJO RIESGO DE SESGO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	ALTO RIESGO DE SESGO	ALTO RIESGO DE SESGO
CONOLLY 1998	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	BAJO RIESGO DE SESGO	ALTO RIESGO DE SESGO	ALTO RIESGO DE SESGO	ALTO RIESGO DE SESGO
SEINBERTH 1997	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	RIESGO DE SESGO INCIERTO	BAJO RIESGO DE SESGO	BAJO RIESGO DE SESGO	ALTO RIESGO DE SESGO	RIESGO DE SESGO INCIERTO

ANEXO 6. PERFILES DE EVIDENCIA GRADE

1. CUADROS GRADE

¿Factores de riesgo que aumentan o reducen la incidencia de retinopatía de la prematuridad (ROP)?

CUADRO 1.1 EFECTO DE LA LACTOFERRINA ORAL EN LA INCIDENCIA DE ROP

Referencia de la revisión: Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015(2):Cd007137.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD DE LA EVIDENCIA	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	PACIENTES (LACTOFERRINA ORAL)	CONTROL (PLACEBO)	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Incidencia de ROP umbral												
2	Ensayos aleatorizados	No	No	Muy seria ¹	No	No	6/153 (3,9%)	19/168 (11,3%)	0,35 (0,14 a 0,85)	74 casos menos de ROP cada 1000 RN (17 menos a 97 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica

CUADRO 1.2 LACTANCIA MATERNA VERSUS SUCEDÁNEOS DE LA LECHE MATERNA PARA PREVENIR LA ROP

Bibliografía: Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(4):e20153387

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD DE LA EVIDENCIA	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	LACTANCIA MATERNA	SUCEDÁNEOS DE LA LECHE MATERNA	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía grave de la prematuridad												
2	Estudios de cohorte	Serio ¹	No es seria	No es seria	Muy seria ²	Ninguna	2/272 (0,7%)	18/262 (6,9%)	RR 0,39 (0,17 a 0,92)	42 menos por 1000 (de 5 menos a 57 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítica

¹No es posible evaluar, Los autores mencionan que los estudios tienen riesgo de sesgo moderado.

²Número de eventos pequeño para alcanzar el OIS. El intervalo de confianza estimado es muy amplio y pasa por puntos críticos 0,75 y/o 1,25.

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgo.

CUADRO 1.3 SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA A VERSUS LA NO SUPLEMENTACIÓN PARA PREVENIR LA ROP

Referencia de la revisión: Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(4):e20153387

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	VITAMINA A	COMPARACIÓN	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía de la prematuridad (evaluado con riesgo de ROP en cualquier estadio)¹												
3	Ensayos aleatorios ²	Serio ³	No es seria	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguno	30/121 (24,8%)	59/161 (36,6%)	RR 0,667 (0,459 a 0,969)	122 menos por 1000 (de 11 menos a 198 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
								29,8%		99 menos por 1000 (de 9 menos a 161 menos)		
								60,0%		200 menos por 1000 (de 19 menos a 325 menos)		
Retinopatía de la prematuridad grave (evaluada con ROP grave definida por la revisión)¹												
3	Ensayos aleatorios ²	Serio ³	No es seria	No es seria	Muy seria ⁵	Ninguna	16/156 (10,3%)	25/191 (13,1%)	RR 0,86 (0,44 a 1,66)	18 menos por 1000 (de 73 menos a 86 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítica
Mortalidad (evaluado con: mortalidad, sin otra especificación)^a												
4	Ensayos aleatorios ⁶	Serio ³	No es seria	No es seria	seria ⁷	Ninguna	33/198 (16,7%)	48/238 (20,2%)	RR 0,80 (0,55 a 1,18)	40 menos por 1000 (de 36 más a 91 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgo.

¹No especificado.

²Incluye un estudio observacional.

³Los autores no evaluaron riesgo de sesgo de reporte. El 60% de los RCT incluidos en la revisión tenían alto riesgo de sesgo de cegamiento en la evaluación de los desenlaces.

⁴Bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0,75.

⁵Bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por valor nulo, 0,75 y 1,25.

⁶Incluyen estudios observacionales.

⁷Bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por valor nulo y 0,75.

CUADRO 1.4 SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA E VERSUS NO SUPLEMENTACIÓN PARA PREVENIR LA ROP

Bibliografía: Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(4):e20153387.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	VITAMINA E	COMPARACIÓN	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía de la prematuridad (evaluado con: ROP, cualquier estadio)												
8	Ensayos aleatorios ¹	Serio ²	No es seria	No es seria	No es seria	Ninguna	255/638 (40,0%)	264/602 (43,9%)	RR 0,96 (0,85 a 1,08)	18 menos por 1000 (de 35 más a 66 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Retinopatía de la prematuridad grave (evaluado con: ROP grave o con necesidad de tratamiento)												
7	Ensayos aleatorios ¹	Serio ²	No es seria ³	No es seria	Seria ⁴	Ninguna	21/574 (3,7%)	36/532 (6,8%)	RR 0,49 (0,24 a 0,98)	35 menos por 1000 (de 1 menos a 51 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
Mortalidad (evaluado con: Mortalidad, no especificado)⁵												
3	Ensayos aleatorios	Serio ²	No es seria ⁶	No es seria	Seria ⁷	Ninguna	31/149 (20,8%)	44/158 (27,8%)	RR 0,75 (0,46 a 1,23)	70 menos por 1000 (de 64 más a 150 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgo; ROP, retinopatía de la prematuridad.

¹Cinco ensayos clínicos.

²Los autores de la revisión no evaluaron el riesgo de sesgo de reporte; 60% de los estudios incluidos presentaron alto riesgo de sesgo de cegamiento de los desenlaces y 60% de los estudios observacionales tenían alto riesgo de sesgo por conflicto de interés y riesgo incierto (alto riesgo de sesgo de evaluación de los desenlaces).

³I² = 29%.

⁴El intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0,75.

⁵No especificado.

⁶I² = 32%.

⁷EL intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por valor nulo y 0,75.

CUADRO 1.5 SUPLEMENTACIÓN CON INOSITOL VERSUS NO SUPLEMENTACIÓN PARA PREVENIR LA ROP

Bibliografía: Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions to prevent retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(4):e20153387.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº.O.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
Nº.O.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	SUPLEMENTACIÓN CON INOSITOL	NO SUPLEMENTACIÓN	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía grave de la prematuridad												
2	Ensayos aleatorios	Muy Serio ¹	seria ¹	No es seria	seria ²	Ninguna	1/138 (0,7%)	17/154 (11,0%)	RR 0,14 (0,03 a 0,69)	95 menos por 1000 (de 34 menos a 107 menos)	⊕○○○ Muy Baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%. RR, razón de riesgo; ROP, retinopatía de la prematuridad.

¹El metaanálisis se hace con una estudio de cohorte y un estudio clínico controlado.

²Número de eventos pequeño para alcanzar el OIS.

CUADRO 1.6 ERITROPOYETINA TEMPRANA VERSUS PLACEBO PARA EL TRATAMIENTO DE ROP

Referencia de la revisión: Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD004863.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	EPO TEMPRANA	PLACEBO	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía, cualquier estadio (evaluado con: retinopatía, cualquier estadio o ROP no reportada)¹												
8	Ensayos aleatorios	Serio ²	No es seria	No es seria	No es seria ³	Ninguna	131/505 (25,9%)	129/477 (27,0%)	RR 0,99 (0,81 a 1,21)	3 menos por 1000 (de 51 menos a 57 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Retinopatía grave (evaluado con: retinopatía estadio 3 o superior)¹												
7	Ensayos aleatorios	Serio ⁴	No es seria	No es seria	Seria ⁵	Ninguna	38/410 (9,3%)	26/391 (6,6%)	RR 1,37 (0,87 a 2,17)	25 más por 1000 (de 9 menos a 78 más)	⊕⊕○○ Baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgo; EPO, eritropoyetina; ROP, retinopatía de la prematuridad..

¹No especificado.

²5/8 estudios con alto riesgo de sesgo en cegamiento, 7/8 con riesgo incierto de reporte selectivo en todos los desenlaces.

³982 participantes, se decide no castigar por intervalo estrecho, aunque pasa por valor nulo.

⁴4/7 estudios con alto riesgo en cegamiento, 6/7 con riesgo incierto de reporte selectivo (todos los desenlaces).

⁵Intervalo de confianza del estimador de resumen amplio que cruza por valor nulo y 1,25.

CUADRO 1.7 EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPRANA VERSUS TARDÍA DE EPO EN LA INCIDENCIA DE ROP

Referencia de la revisión: Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews,. 2012.(10).

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	EPO TEMPRANA	EPO TARDÍA	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía de la prematuridad (cualquier estadio) (evaluado con: ROP diagnosticada, en cualquier estadio)¹												
2	Ensayos aleatorios	Serio ²	Seria ³	No es seria	Seria ⁴	Ninguna	56/98 (57,1%)	37/93 (39,8%)	RR 1,40 (1,05 a 1,86)	159 más por 1000 (de 20 más a 342 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítica
Retinopatía de la prematuridad estadio 3 o superior (evaluado con: ROP en estadio 3 o mayor)												
2	Ensayos aleatorios	Serio ²	No es seria	No es seria	Muy Seria ⁵	Ninguna	14/98 (14,3%)	8/93 (8,6%)	RR 1,56 (0,71 a 3,41)	48 más por 1000 (de 25 menos a 207 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza; RR, razón de riesgo; EPO, eritropoyetina; ROP, retinopatía de la prematuridad.

¹No especificado.

²Un estudio con alto riesgo de sesgo de reporte de datos incompletos para todos los desenlaces.

³I² = 86%, modelo de efectos fijos.

⁴Amplio intervalo de confianza; intervalo del estimador cruza por 1,25.

⁵Amplio intervalo de confianza, el intervalo del estimador cruza por 0,75 y 1,25.

CUADRO 1.8 USO RESTRINGIDO VERSUS USO LIBERAL DE OXÍGENO

Pregunta: Exposición restringida de oxígeno versus uso liberal en el recién nacido para prevenir la ROP.

Configuración: UCIN.

Referencia de la revisión: Askie, L. M., & Henderson-Smart, D. J. (2009). Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001077; PMID: 10796409. Cochrane Database Syst Rev, 1(3), CD001077. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001077.pub2>

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	USO RESTRINGIDO DE OXÍGENO	USO LIBERAL	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía de la prematuridad (evaluado con: FRL cicatrizal)												
2	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No es seria ²	No es seria	No es seria	Ninguna	8/132 (6,1%)	20/89 (22,5%)	RR 0,26 (0,11 a 0,58)	166 menos por 1000 (de 94 menos a 200 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Retinopatía de la prematuridad (evaluado con: FRL vascular)												
2	Ensayos aleatorios	Serio ¹	Seria ³	No es seria	No es seria	Ninguna	46/192 (24,0%)	93/149 (62,4%)	RR 0,34 (0,25 a 0,46)	412 menos por 1000 (de 337 menos a 468 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
Muerte												
2	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No es seria ⁴	Muy seria ⁵	Seria ⁶	Ninguna	48/185 (25,9%)	24/113 (21,2%)	RR 1,23 (0,80 a 1,90)	49 más por 1000 (de 42 menos a 191 más)	⊕○○○ Muy Buena	Importante

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgo; FRL, fibroplasia retrolenticular; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.

¹Alto riesgo de sesgo por por fallas en el ocultamiento de la asignación y deficiencias en el enmascaramiento de quien evalúa el desenlace.

²Sin evidencia de heterogeneidad estadística ($P = 0,28$; $I^2 = 16\%$).

³Evidencia de heterogeneidad estadística ($P = 0,06$; $I^2 = 64\%$).

⁴Sin evidencia de heterogeneidad estadística ($Pp = 0,59$; $I^2 = 0,0\%$).

⁵Desenlace no incluido en la PICO.

⁶El intervalo de confianza estimado es muy amplio y pasa por puntos críticos 0,75 y/o 1,25.

CUADRO 1.9 CPAP NASAL VERSUS INTUBACIÓN + VENTILACIÓN MECÁNICA

Referencia de la revisión: Schmölzer GM. Kumar, M. Pichler G. Aziz, K. O'Reilly, M. Cheung, PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;347:f5980 doi: 10.1136/bmj.f5980

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							Nº.O.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
Nº.O.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	CPAP NASAL	INTUBACIÓN	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía de la prematuridad												
3	Ensayos aleatorios	Serio ²	No es seria	No es seria	Serio ³	Ninguna	278/602 (46,2%)	336/771 (43,6%)	RR 1,05 (0,80 a 1,36)	22 más por 1000 (de 87 menos a 157 más)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
Muerte o displasia broncopulmonar												
4	Ensayos aleatorios	Serio ⁴	No es seria	Serio ⁵	No es seria	Ninguna	521/1296 (40,2%)	636/1486 (42,8%)	RR 0,90 (0,83 a 0,98)	43 menos por 1000 (de 9 menos a 73 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgo.

²Alto riesgo de sesgo por fallas en el ocultamiento de la asignación y poco claro por deficiencias en el enmascaramiento de quien evalúa el desenlace.

³El intervalo de confianza pasa por puntos críticos 0,75 y/o 1,25.

⁴Alto riesgo de sesgo por fallas en el ocultamiento de la asignación y poco claro por deficiencias en el enmascaramiento de quien evalúa el desenlace.

⁵Desenlace no incluido en la PICO.

CUADRO 1.10 SATURACIÓN DE OXÍGENO DE 85% A 89% VERSUS SATURACIÓN DE OXÍGENO DE 91% A 95% PARA PREVENCIÓN DE LA ROP**Bibliografía:** Fang JL, Sorita A, Carey WA, et al. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. Pediatrics. 2016;137(4):e20153387

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	SATURACIÓN DE OXÍGENO DE 85% A 89%	SATURACIÓN DE OXÍGENO DE 91% A 95%	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía grave de la prematuridad o ROP que requiere cirugía												
4	Ensayos aleatorios	No es serio	Serio ¹	No es seria	No es seria	Ninguna	223/2238 (10,0%)	311/2267 (13,7%)	RR 0,72 (0,51 a 1,00)	38 menos por 1000 (de 0 menos a 67 menos)	⊕⊕⊕○ Moderado	Crítica
Mortalidad (evaluado con: antes del egreso)												
4	Ensayos aleatorios	No es serio	No es seria	No es seria	No es seria	Ninguna	466/2526 (18,4%)	401/2539 (15,8%)	RR 1,17 (1,03 a 1,32)	27 más por 1000 (de 5 más a 51 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica

IC95%, intervalo de confianza; RR, razón de riesgo; ROP, retinopatía de la prematuridad.

¹Evidencia de moderada heterogeneidad estadística: I² = 71% P = 0,02.

CUADRO 1.11 RIESGO DE ROP SEGÚN LA CONCENTRACIÓN DE OXÍGENO

Referencia de la revisión: Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: A meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. Neonatology. 2013. p. 55–63.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	SATURACIÓN BAJA (70-90%)	SATURACIÓN BAJA (70-90%)	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía grave de la prematuridad (evaluado con: ROP estadio >3, crioterapia o laserterapia o tratamiento con bevacizumab)												
5	Ensayos aleatorios	No es serio	No es seria	No es seria	No es seria	Alta sospecha de sesgo de publicación ¹	215/2010 (10,7%)	298/2056 (14,5%)	RR 0,74 (0,59 a 0,92)	38 menos por 1000 (de 12 menos a 59 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Mortalidad (seguimiento 18 a 24 meses)												
5	Ensayos aleatorios	No es serio	No es serio	No es seria	No es seria	Alta sospecha de sesgo de publicación ¹	472/2439 (19,4%)	409/2445 (16,7%)	RR 1,12 (0,78 a 1,61)	20 más por 1000 (de 37 menos a 102 más)	⊕⊕⊕○ Moderada	Importante

CUADRO 1.12 USO DE CONCENTRACIONES ALTAS O BAJAS DE OXÍGENO Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD Y MORBILIDAD DE RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

Referencia de la revisión: Brown JVE, Moe-Byrne T, Harden M, McGuire W. Lower versus Higher Oxygen Concentration for Delivery Room Stabilisation of Preterm Neonates: Systematic Review. PLoS ONE. 2012.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	CONCENTRACIONES BAJAS DE OXÍGENO (21- 50%)	CONCENTRACIONES ALTAS DE OXÍGENO (> 50%)	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía de la prematuridad												
3	Ensayos aleatorios	serio ¹	No es seria	No es seria	seria ²	Ninguna	No reportado	No reportado	RR 0,68 (0,24 a 1,96)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 2 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
Muerte												
4	Ensayos aleatorios	No es serio	No es seria	seria ³	Muy seria ⁴	Ninguna	10/115 (8,7%)	12/162 (7,4%)	RR 1,00 (0,45 a 2,24)	0 menos por 1000 (de 41 menos a 92 más)	⊕○○○ Muy baja	Importante

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgo.

¹Alto riesgo de sesgo por fallas en el enmascaramiento en la intervención y que quien evalúa el desenlace.

²El intervalo de confianza estimado pasa por los puntos críticos 0,75 y 1,25.

³Desenlace no incluido en la PICO.

⁴Número de eventos pequeño para alcanzar el OIS y el intervalo de confianza es muy amplio y pasa por los puntos críticos 0,75 y/o 1,25.

DIAGNÓSTICO**Pregunta 2. ¿cuál es el mejor método para realizar la pesquisa para retinopatía de la prematuridad?****CUADRO 2.1 RELACIÓN DE LA ROP CON LA EDAD GESTACIONAL Y LA PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO**

Pregunta: ¿Cuál es la relación entre la aparición de retinopatía de la prematuridad y la edad gestacional y la presencia de factores de riesgo?

Bibliografía: 1. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. Guía N° 04: Ministerio de Salud y Protección Social–Colciencias; 2013. Disponible en: Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/prematuros/GPC_Completa_Premat.pdf

2. Royal College of Ophthalmologist, Royal College of Paediatrics and Child Health, British Association of Perinatal Medicine. Guideline for the screening and treatment of Retinopathy of Prematurity: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2008. Disponible en: <http://www.iapb.org/sites/iapb.org/files/RCO%20ROP%20guidelines%20all%202008.pdf>

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	MENOS DE 31 SEMANAS (COMPARACIÓN)	33-34 SEMANAS	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Incidencia de ROP (evaluado con: cualquier ROP)												
1	Estudios observacionales	No es serio ^a	No es seria ¹	No es seria	No es serio ¹	Gradiente de dosis-respuesta	357/1048 (34,1%)	124/1014 (12,2%) ²	No estimable	NC	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Incidencia de ROP que amenaza visión												
1	Estudios observacionales	No es serio ¹	No es seria ¹	No es seria	No es serio ¹	Gradiente de dosis-respuesta	65/1014 (6,4%)	19/1014 (1,9%) ³	No estimable	NC	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgos; ROP, retinopatía de la prematuridad.

¹Guía califica calidad de la evidencia como alta.

²ROP de cualquier tipo: 33 a 34 semanas: 61/1886 35 a 36 semanas: 31/1638 37 semanas: 7/419.

³ROP que amenaza visión: 33 a 34 semanas: 7/1886 35 a 36 semanas: 10/1638 37 semanas: 3/419.

CUADRO 2.2 RIESGO DE APARICIÓN DE ROP DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL AL NACER

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de aparición de ROP de acuerdo con la edad gestacional al nacer?

Bibliografía: Royal College of Ophthalmologist, Royal College of Paediatrics and Child Health, British Association of Perinatal Medicine. Guideline for the screening and treatment of Retinopathy of Prematurity: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2008. Disponible en: <http://www.iapb.org/sites/iapb.org/files/RCO%20ROP%20guidelines%20all%202008.pdf>

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	MENOS DE 29 SEMANAS DE EG	32 SEMANAS O MÁS DE EG	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía de la prematuridad (evaluado con: ROP que amenaza la visión)												
23	Estudios observacionales	serio ¹	No es seria	No es seria	No es seria	Gradiente de dosis-respuesta	593/630 (94,1%)	8/630 (1,3%) ²	No estimable	NC	⊕⊕○○ Baja	NC

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgos, ROP, retinopatía de la prematuridad; EG, edad gestacional.

¹Información no provista por la guía.

²Frecuencia de ROP: 643/10 481, 630/643 tenían información. Menos de 29 semanas de EG: 593; entre 30 y 31 semanas de EG: 29, ≥ 32 semanas: 8.

CUADRO 2.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN POR PESO AL NACER

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de aparición de ROP de acuerdo con el peso al nacer?

Referencia de la revisión: Royal College of Ophthalmologists, Royal College of Paediatrics and Child Health, British Association of Perinatal Medicine, BLISS. Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity. 2008. p. 94.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO. DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO. DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	PESO AL NACER DE 1250 G O MENOS	PESO AL NACER MAYOR A 1500 G	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Retinopatía de la prematuridad (evaluado con: ROP que amenaza la visión)												
20	Estudios observacionales	No es serio	No es seria	No es seria	No es seria	Gradiente de dosis-respuesta	532/584 (91,1%)	8/532 (1,5%) ¹	No estimable	NC	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%, ROP, retinopatía de la prematuridad.

¹Casos de ROP: 643/10 481. 584/643 reportaron datos sobre el peso al nacer. Distribución del peso por ROP: < 1251 g: 532/584; 1251-1500 g: 15/584, > 1500 g: 8/584.

CUADRO 2.4 EDAD GESTACIONAL PARA EL INICIO DEL TAMIZAJE

Pregunta: ¿Cuál es la edad gestacional a la cual debe iniciarse el tamizaje para identificar ROP en niños con menos de 1251 g de peso al nacer y edad gestacional < 31 semanas iniciando de 4 a 7 semanas de vida posnatal?

Configuración: recién nacidos hospitalizados en UCIN.

Bibliografía: Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, Hardy RJ, Phelps DL, Baker JD, Trese MT, Schaffer D, Tung B; CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups.. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. Arch Ophthalmol. 2002 Nov;120(11):1470-6.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO. DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO. DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	¿CUÁL ES LA EDAD GESTACIONAL A LA CUAL DEBE INICIARSE?	COMPARACIÓN	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Edad gestacional a la cual se debe iniciar el examen (seguimiento: rango 30,9-45,9 semanas; evaluado con: semanas de amenorrea)												
2	Estudios observacionales ¹	Muy serio ²	No es seria ³	No es seria	No es seria ⁴	Ninguna	⁵	⁶	No estimable	NC	⊕○○○ Muy baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%; ROP, retinopatía de la prematuridad; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.

¹Se trata de un estudio de cohortes históricas no concurrentes.

²Falla en el control de la confusión. Se trata de un estudio de cohortes históricas no concurrentes. Alto riesgo de sesgo de selección y de medición.

³Ambas cohortes muestran resultados similares.

⁴El estudio CRYO-ROP configuró una cohorte de 4099 nacidos vivos, en tanto que el estudio ensambló una cohorte de 361 recién nacidos (RN).

⁵El 99% de los RN pertenecientes a la cohorte CRYO-ROP no desarrollaron cambios limítrofes o serios antes de la semana 30,9 de edad gestacional o su equivalente a 4,7 semanas de edad cronológica. Por otra parte, el 99% de los RN que desarrollaron retinopatía grave lo hicieron a las 46.3 semanas de edad menstrual o a las 18,7 semanas de vida cronológica.

⁶Cuando se compararon ambos estudios, en el estudio CRYO-ROP los RN que desarrollaron retinopatía en la zona III estadio 1 o 2 lo hicieron entre la semana 30,3 (1% de los RN) y la semana 43,9 (99% de los RN) o su equivalente a las 4,0 semanas de edad cronológica (1%) y antes de las 15,9 semanas (99%). Por su parte, para el estudio LIGHT-ROP, se observó la vascularización completa sin subsecuente retinopatía entre la semana 31,4 (1%) y la semana 42,6 (99%) de edad menstrual o su equivalente a 4,1 (1%) y 15,0 (99%) semanas de edad cronológica. Los autores del artículo mencionan que la edad de aparición de cambios limítrofes fue idéntica para ambos estudios.

CUADRO 2.5 SUSPENSIÓN DE LOS EXÁMENES CUANDO NO HAY ENFERMEDAD ACTIVA

Pregunta: ¿Cuáles son los cambios que indican que el riesgo de desarrollar ROP es mínimo en niños con < 1251 gr de peso al nacer y edad gestacional < 31 semanas iniciando de 4 a 7 semanas de vida posnatal?

Configuración: recién nacidos hospitalizados en UCIN.

Bibliografía: Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, Fielder AR, Palmer EA, Saunders RA, Hardy RJ, Phelps DL, Baker JD, Trese MT, Schaffer D, Tung B; CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups.. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. Arch Ophthalmol. 2002 Nov;120(11):1470-6.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	¿CUALES SON LOS CAMBIOS QUE INDICAN QUE EL RIESGO DE DESARROLLAR ROP ES MÍNIMO?	COMPARACIÓN	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Signos clínicos visibles en el examen físico (seguimiento: rango 30,9-45,9 semanas; evaluado con: oftalmoscopia)												
2	Estudios observacionales ¹	Muy serio ²	No es seria	No es seria	No es seria	Ninguna	³	⁴	No agrupado	Ver comentario	⊕○○○ Muy baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%, ROP, retinopatía de la prematuridad; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.

¹Se trata de un estudio de cohortes históricas no concurrentes.

²Falla en el control de la confusión. Se comparan dos cohortes históricas no concurrentes. Alto riesgo de sesgos de selección y de medición.

³Los hallazgos retinianos que sugieren mínimo riesgo de desarrollar ROP son aquellos sugestivos de maduración retiniana (vascularización retiniana completa, vascularización de la zona III y estadio leve 1 o 2 de retinopatía que se desarrolla primero en la zona III).

⁴Según el CRYO-ROP, la vascularización de la zona III ocurre en el 1% de los recién nacidos (RN) a las 30,4 semanas y en el 99% a las 45,9 semanas de edad menstrual, lo que equivale a 3,9 y 16,3 semanas de edad cronológica, respectivamente. Según este mismo estudio, la presencia de retinopatía estadio 1 o 2 en la zona III ocurrió en el 1% de los casos en la semana 30,3 y en el 99% de los casos en la semana 43,9 de edad menstrual, lo que equivale a 4,0 y 15,9 semanas de edad cronológica, respectivamente. Para el estudio LIGHT-ROP, la vascularización de la zona III ocurrió en el 1% de los RN a las 31,3 semanas y en el 99% a las 41,1 semanas de edad menstrual para aquellos que no desarrollaron retinopatía, edades que equivalen a 4,1 y 13,7 semanas de edad cronológica, respectivamente. Por último, para este mismo estudio, el 1% de los prematuros presentó vascularización completa a la semana 31,4 y el 99% a la semana 42,6, lo que equivale a 4,1 y 15,0 semanas de edad cronológica, respectivamente.

CUADRO 3.1 DILATACIÓN PUPILAR

Pregunta: Ciclopentolato + fenilefrina versus tropicamida + fenilefrina para dilatación pupilar en recién nacidos prematuros.

Configuración: hospitalario.

Bibliografía: Khoo BK, Koh A, Cheong P, Ho NK. Combination cyclopentolate and phenylephrine for mydriasis in premature infants with heavily pigmented irides. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2000;37(1):15-20

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	CICLOPENTOLATO + FENILEFRINA	TROPICAMIDA + FENILEFRINA	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Tamaño de la pupila derecha (evaluado con: tamaño pupilar en mm)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No es seria	No es seria	Muy seria ²	Ninguna	14	14	NC	MD 0,9 mm más (0,16 menos a 0,34 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítica
Tamaño pupila izquierda (evaluado con: tamaño pupilar en mm)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No es seria	No es seria	Muy serio ²	Ninguna	14	14	NC	MD 0,11 mm más (0,11 menos a 0,32 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítica
Presión arterial media (evaluado con: mm Hg)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No es seria	No es seria	Muy seria ^{2,3}	Ninguna	14	14	NC	MD 5,03 mm Hg menos (11,12 menos a 1,05 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítica
Frecuencia cardíaca (evaluado con: latido s/min)												
1	Ensayos aleatorios	Serio ¹	No es seria	No es seria	Muy seria ^{2,3}	Ninguno	14	14	XXX	MD 0,79 L/min menos (7,57 menos a 912 más)	⊕○○○ Muy baja	Crítico

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

a. Alto riesgo de sesgo por fallas en el enmascaramiento en la intervención

b. Tamaño de muestra muy pequeño para alcanzar el OIS

c. Intervalo de confianza amplio

TABLA 3.4 MÉTODO DE INSPECCIÓN: OFTALMOSCOPIA BINOCULAR INDIRECTA (OBI), Y TELEMEDICINA. ROP TIPO 1

Pregunta: ¿Debería usarse telemedicina para diagnosticar retinopatía tipo 1 en prematuros?

Bibliografía. Fierson WM, Capone A Jr; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology.; American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists.. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2015 Jan;135(1):e238-54.



RESULTADO	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA					EFECTO POR 1000 PACIENTES EVALUADOS			QOE DE PRECISIÓN DE LA PRUEBA
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 0%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 10%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 11%	
VERDADEROS POSITIVOS (pacientes con)	3 Estudios 239 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	No es serio ^b	Serio ^c	No es serio ^d	Muy serio ^e	Ninguno	0 a 0	87 a 100	96 a 110	⊕○○○ Muy baja
FALSOS NEGATIVOS (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								0 a 0	0 a 13	0 a 14	
VERDADEROS NEGATIVOS (pacientes sin)	3 Estudios 239 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	No es serio ^b	Serio ^c	No es serio ^d	Muy serio ^e	Ninguno	890 a 980	801 a 882	792 a 872	⊕○○○ Muy baja
FALSOS POSITIVOS (pacientes clasificados incorrectamente como)								20 a 110	18 a 99	18 a 98	

- Las imágenes fueron capturadas por oftalmólogos, fotógrafos oftalmológicos o enfermeras especialistas en cuidado crítico neonatal. Fotos de ángulo amplio de 1 a 15 por ojo.
- Los autores de la revisión sistemática no utilizaron QUADAS-2. Evaluaron la calidad de la evidencia mediante la herramienta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Los estudios fueron catalogados como Nivel I en consideración que los pacientes fueron reclutados de forma prospectiva y consecutiva, los evaluadores estuvieron enmascarados al resultado de la prueba índice y del patrón de oro, el espectro de pacientes fue adecuado y finalmente, en virtud que todos los neonatos recibieron la prueba índice y el patrón de oro.
- Pueden existir ciertas limitaciones en la aplicabilidad de la evidencia en consideración de los recursos requeridos para capturar y evaluar las imágenes.
- Los valores puntuales de Sen/Esp al igual que sus IC son similares entre los estudios
- Estudios de bajo poder. Tamaño de muestra no óptimo.
- Rango de prevalencias observadas en los estudios incluidos. Los escenarios clínicos en donde se realizaron los estudios corresponde a centros pediátricos y hospitales generales de alto nivel de complejidad especializados en la atención de neonatos prematuros.

TABLA 3.5 MÉTODO DE INSPECCIÓN: OFTALMOSCOPIA BINOCULAR INDIRECTA (OBI), RETCAM Y TELEMEDICINA. ROP TIPO 2

Pregunta: ¿Debería usarse telemedicina para diagnosticar retinopatía tipo 2 en prematuros?

Bibliografía. Fierson WM, Capone A Jr; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology.; American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists.. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2015 Jan;135(1):e238-54.



RESULTADO	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA					EFECTO POR 1000 PACIENTES EVALUADOS		QOE DE PRECISIÓN DE LA PRUEBA
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 5%	PROBABILIDAD PRE-TEST DE 22%	
VERDADEROS POSITIVOS (pacientes con)	3 Estudios 174 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte) ^b	No es serio	Serio ^c	No es serio ^d	Serio ^e	Ninguno	0 a 0	0 a 0	⊕⊕○○ Baja
FALSOS NEGATIVOS (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								0 a 0	0 a 0	
VERDADEROS NEGATIVOS (pacientes sin)	3 Estudios 174 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	No es serio ^b	Serio ^c	No es serio ^d	Serio ^e	Ninguno	0 a 0	0 a 0	⊕⊕○○ Baja
FALSOS POSITIVOS (pacientes clasificados incorrectamente como)								0 a 0	0 a 0	

a. Las imágenes fueron capturadas por oftalmólogos, fotógrafos oftalmológicos o enfermeras especialistas en cuidado crítico neonatal. Fotos de ángulo amplio de 1 a 15 por ojo.

b. Los autores de la revisión sistemática no utilizaron QUADAS-2. Evaluaron la calidad de la evidencia mediante la herramienta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Los estudios fueron catalogados como Nivel I en consideración que los pacientes fueron reclutados de forma prospectiva y consecutiva, los evaluadores estuvieron enmascarados al resultado de la prueba índice y del patrón de oro, el espectro de pacientes fue adecuado y finalmente, en virtud que todos los neonatos recibieron la prueba índice y el patrón de oro.

c. Pueden existir ciertas limitaciones en la apacibilidad de la evidencia en consideración de los recursos requeridos para capturar y evaluar las imágenes.

d. Los valores puntuales de Sen/Esp al igual que sus IC son similares entre los estudios

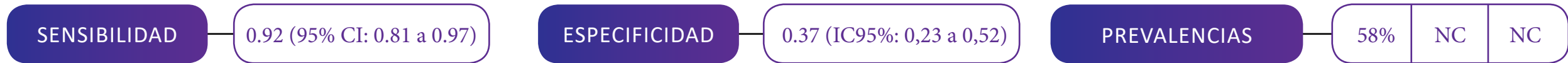
e. Estudios de bajo poder. Tamaño de muestra no óptimo.

f. Rango de prevalencias observadas en los estudios incluidos. Los escenarios clínicos en donde se realizaron los estudios corresponde a centros pediátricos y hospitales generales de alto nivel de complejidad especializados en la atención de neonatos prematuros.

TABLA 3.6 MÉTODO DE INSPECCIÓN: OFTALMOSCOPIA BINOCULAR INDIRECTA (OBI), RETCAM Y TELEMEDICINA. ROP CLÍNICAMENTE RELEVANTE.

Pregunta: ¿Debería usarse telemedicina para diagnosticar retinopatía clínicamente relevante en prematuros?

Bibliografía. Fierson WM, Capone A Jr; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology.; American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists.. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2015 Jan;135(1):e238-54.



RESULTADO	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA					EFECTO POR 1000 PACIENTES EVALUADOS	QOE DE PRECISIÓN DE LA PRUEBA
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN		
VERDADEROS POSITIVOS (pacientes con)	1 Estudios 51 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	No es serio ²	Serio ³	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguno	534 (470 a 563)	⊕○○○ Muy baja
FALSOS NEGATIVOS (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								46 (17 a 110)	
VERDADEROS NEGATIVOS (pacientes sin)	1 Estudios 51 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	No es serio ²	Serio ³	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguno	155 (97 a 218)	⊕○○○ Muy baja
FALSOS POSITIVOS (pacientes clasificados incorrectamente como)								265 (202 a 323)	

ROP, retinopatía de la prematuridad; IC95%, intervalo de confianza del 95%.

¹Las imágenes fueron capturadas por oftalmólogos, fotógrafos oftalmológicos o enfermeras especialistas en cuidados críticos neonatales. Fotos de ángulo amplio de 1 a 15 por ojo.

²Los autores de la revisión sistemática no utilizaron QUADAS-2. Evaluaron la calidad de la evidencia mediante la herramienta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Los estudios fueron catalogados como nivel I en consideración que los pacientes fueron reclutados de forma prospectiva y consecutiva, los evaluadores estuvieron enmascarados al resultado de la prueba índice y del patrón de oro, el espectro de pacientes fue adecuado, en virtud que todos los recién nacidos recibieron la prueba índice y el patrón de oro.

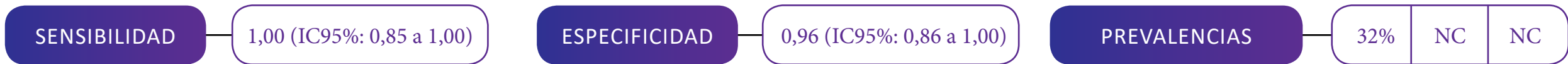
³Pueden existir ciertas limitaciones en la apacibilidad de la evidencia en consideración de los recursos requeridos para capturar y evaluar las imágenes.

⁴Los valores puntuales de sensibilidad y especificidad, al igual que sus IC, son similares entre los estudios.

CUADRO 3.7 MÉTODO DE INSPECCIÓN: TELEMEDICINA

Pregunta: ¿Debería usarse telemedicina para diagnosticar aquellos pacientes que deben ser remitidos para evaluación por alto riesgo de retinopatía de la prematurez?

Bibliografía. Fierson WM, Capone A Jr; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology.; American Academy of Ophthalmology, American Association of Certified Orthoptists. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. Pediatrics. 2015 Jan;135(1):e238-54.



RESULTADO	Nº DE ESTUDIOS (Nº DE PACIENTES)	DISEÑO DE ESTUDIO	FACTORES QUE PUEDEN DISMINUIR LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA					EFFECTO POR 1000 PACIENTES EVALUADOS	QOE DE PRECISIÓN DE LA PRUEBA
			RIESGO DE SESGO	EVIDENCIA INDIRECTA	INCONSISTENCIA	IMPRECISIÓN	SESGO DE PUBLICACIÓN	PROBABILIDAD PRETEST DE 32%	
VERDADEROS POSITIVOS (pacientes con)	1 Estudio 44 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	No es serio ²	Seria ³	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguno	320 (272 a 320)	⊕○○○ Muy baja
FALSOS NEGATIVOS (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								0 (0 a 48)	
VERDADEROS NEGATIVOS (pacientes sin)	1 Estudio 44 pacientes	Corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	No es serio ²	Seria ³	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguno	653 (582 a 680)	⊕○○○ Muy baja
FALSOS POSITIVOS (pacientes clasificados incorrectamente como)								27 (0 a 98)	

ROP, retinopatía de la prematuridad, IC95%, intervalo de confianza del 95%.

a. Las imágenes fueron capturadas por oftalmólogos, fotógrafos oftalmológicos o enfermeras especialistas en cuidado crítico neonatal. Fotos de ángulo amplio de 1 a 15 por ojo.

²Los autores de la revisión sistemática no utilizaron QUADAS-2. Evaluaron la calidad de la evidencia mediante la herramienta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. Los estudios fueron catalogados como nivel I en consideración que los pacientes fueron reclutados de forma prospectiva y consecutiva, los evaluadores estuvieron enmascarados al resultado de la prueba índice y del patrón de oro, el espectro de pacientes fue adecuado, en virtud de que todos los recién nacidos recibieron la prueba índice y el patrón de oro.

³Pueden existir ciertas limitaciones en la apacibilidad de la evidencia en consideración de los recursos requeridos para capturar y evaluar las imágenes.

⁴Se trata de solo un estudio, bajo poder. Tamaño de muestra no óptimo.

f. Los escenarios clínicos en donde se realizaron los estudios corresponde a centros pediátricos y hospitales generales de alto nivel de complejidad especializados en la atención de recién nacidos prematuros.

CUADRO 3.8 USO DE ESPÉCULO PALPEBRAL E IDENTADOR ESCLERAL

Pregunta: Oftalmoscopia binocular indirecta sin separador palpebral y sin el uso de identador escleral versus el uso de espéculo pediátrico y la asistencia de rotación ocular (identador escleral) para realizar el tamizaje de ROP en recién nacidos con menos de 1500 g de peso al nacer o menos de 32 semanas de edad gestacional, iniciando a la 6 semanas de vida posnatal.

Bibliografía: Dhillon B, Wright E, Fleck BW. Screening for retinopathy of prematurity: are a lid speculum and scleral indentation necessary? J PediatrOphthalmol Strabismus 1993; 30(6):377-381.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	OBI SIN SEPARADOR PALPEBRAL Y SIN EL USO DE IDENTADOR ESCLERAL	USO DE ESPÉCULO PEDIÁTRICO Y ASISTENCIA DE ROTACIÓN OCULAR (IDENTADOR ESCLERAL)	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Visualización adecuada de la zona I (seguimiento: mediana hasta semana 36 de EG corregida; evaluado con: oftalmoscopia binocular directa con lentes de 28 dioptrías)¹												
1	Estudios observacionales ²	Muy serio ³	No es seria	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguno	53/57 (93,0%)	57/57 (100,0%)	No estimable	NC	⊕○○○ Muy baja	Importante
Visualización adecuada de la zona III (seguimiento: mediana hasta semana 36 de EG corregida; evaluado con: oftalmoscopia binocular directa con lentes de 28 dioptrías)⁵												
1	Estudios observacionales	Muy serio ⁶	No es seria	No es seria	Muy seria ⁷	Ninguno	1/57 (1,8%)	57/57 (100,0%) ⁸	No estimable	NC	⊕○○○ Muy baja	Importante
Visualización adecuada de la zona II (seguimiento: mediana hasta de 36 semanas de EG corregida; evaluado con: oftalmoscopia binocular directa con lentes de 28 dioptrías)												
1	Estudios observacionales	Muy serio ⁹	No es seria	No es seria	Muy seria ¹⁰	Ninguno	11	57/57 (100,0%)	No estimable	NC	⊕○○○ Muy baja	Importante
Efectos adversos derivados del examen (seguimiento: media durante los minutos que duró el examen; evaluado con: llanto del recién nacido)												
1	Estudios observacionales	Muy serio ¹²	No es seria	No es seria	Muy seria ¹³	Ninguno	14		No estimable	NC	⊕○○○ Muy baja	Importante

Hasta la semana 36 de EG corregida o hasta la vascularización de la zona III.

² Se trata de un estudio de corte transversal no analítico. Por ello se considera inapropiado estimar una medida de asociación.

³ Fallo en el control de la confusión. Alto riesgo de sesgo de selección y de medición. Los evaluadores pudieron haber estado influenciados por el conocimiento de la prueba.

⁴ Se trata de un estudio de tan solo 23 prematuros con 57 oftalmoscopias. El tamaño de la muestra no es óptimo.

⁵ Hasta la semana 36 de EG corregida o hasta la vascularización de la zona III.

⁶ Fallo en el control de la confusión. Alto riesgo de sesgo de selección y de medición. Los evaluadores potencialmente pudieron haber estado influenciados por el conocimiento de la prueba.

⁷ Se trata de un estudio de tan solo 23 prematuros con 57 oftalmoscopias. El tamaño de la muestra no es óptimo.

⁸ En dos de los recién nacidos el examen se detuvo de forma anticipada por desaturación.

⁹ Fallo en el control de la confusión. Alto riesgo de sesgo de selección y de medición. Los evaluadores pudieron haber estado influenciados por el conocimiento de la prueba.

¹⁰ Se trata de un estudio de tan solo 23 prematuros con 57 oftalmoscopias. El tamaño de la muestra no es óptimo.

¹¹ La zona II fue vista en el cuadrante superior en 47 de los 57 exámenes realizados en el ojo derecho y en 49 de los 57 para el izquierdo. La zona II inferior solo fue vista en 22 de los 57 exámenes realizados en el ojo derecho y en 24 de los 57 izquierdos. Los autores atribuyen la discrepancia a la posición del tuboendotraqueal durante el examen.

¹² Fallo en el control de la confusión. Alto riesgo de sesgo de selección y de medición. Los evaluadores pudieron haber estado influenciados por el conocimiento de la prueba.

¹³ Se trata de un estudio de tan solo 23 prematuros con 57 oftalmoscopias. El tamaño de la muestra no es el óptimo.

¹⁴ Todos los recién nacidos presentaron llanto durante el examen. No obstante, no se documentaron episodios de bradicardia o de desaturación marcada. El uso de espéculo con identador escleral se asoció a la presencia de hemorragia subconjuntival. Datos no proporcionados por los autores.

TRATAMIENTO**Pregunta 4. ¿Cuál es el mejor tratamiento de la retinopatía del prematuro?****CUADRO 4.1 TERAPIA LÁSER VERSUS CRIOTERAPIA EN RETINOPATÍA DEL PREMATURO**

Pregunta: Terapia láser comparado con Crioterapia en retinopatía del prematuro

Bibliografía: 1- Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, Regillo CD, Tasman W. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1998; 105(9):1628-1631. 2- Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993; 100(2):238-244.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	TERAPIA LÁSER	CRIOTERAPIA	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Fallo terapéutico (seguimiento: rango 1 meses a 8 años; evaluado con: pobre respuesta o retratamiento)												
2	Ensayos aleatorios	Muy serio ¹	No es seria ²	No es seria	No es seria ³	Ninguna	4/39 (10,3%)	18/36 (50,0%)	RR 0,23 (0,10 a 0,58)	385 menos por 1000 (de 210 menos a 450 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
Complicación ocular (seguimiento: rango 1 meses a 15 meses; evaluado con: cualquier complicación ocular)												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es seria	No es seria	Muy seria ³	Ninguna	1/18 (5,6%)	3/15 (20,0%)	RR 0,28 (0,32 a 2,40)	144 menos por 1000 (de 136 menos a 280 más)	⊕⊕○○ Baja	NC

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgo.

¹Uno de los estudios tiene pérdidas serias (29/52) en ambos grupos.

²Heterogeneidad: 0%, modelo de efectos aleatorios.

³Muestras pequeñas con intervalos de confianza amplios.

CUADRO 4.2 LÁSER TRANSESCLERAL VERSUS LÁSER TRANSPUPILAR EN ROP

Pregunta: láser transescleral versus con laser transpupilar en ROP

Bibliografía: Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I. Trans scleral vs transpupillary diode laser photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 1997; 115(10):1270-1275.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	LÁSER TRANSESCLERAL	LASER TRANSPUPILAR	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Éxito terapéutico (seguimiento: rango 2 a 22 semanas; evaluado con: no especificado)												
1	Ensayos aleatorios	serio ¹	No es seria	seria ²	No es seria ³	Ninguna	24/25 (96,0%)	25/25 (100,0%)	RR 0,96 (0,89 a 1,00) ⁴	40 menos por 1000 (de 0 menos a 110 menos)	⊕⊕○○ Baja	Crítica
Sangrado intraoperatorio (evaluado con: aangrado durante el procedimiento)⁵												
1	Ensayos aleatorios	No es serio	No es seria	No es seria	Muy seria ⁶	Ninguna	9/16 (56,3%)	5/25 (20,0%)	RR 1,8 (0,7 a 4,6) ^d	160 más por 1000 (de 60 menos a 720 más)	⊕⊕○○ Baja	Crítica

IC95%, intervalos de confianza del 95%; RR, razón de riesgo; ROP, retinopatía de la prematuridad.

¹Riesgo incierto de aleatorización, ocultamiento y medición de los desenlaces.

²Tiempo de medición de este desenlace muy corto.

³No se proporcionó ninguna explicación.

⁴Estimador calculado con los datos reportados.

⁵No aplica.

⁶Bajo tamaño de muestra; amplio intervalo de confianza.

CUADRO 4.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ANTI-VEGF VERSUS LÁSER O CRIOTERAPIA

Pregunta: Anti VEGF comparado con terapia con láser o crioterapia para retinopatía del prematuro

Bibliografía (revisiones sistemáticas) : Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD009734. doi: 10.1002/14651858.CD009734.pub2.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ANTI-VEGF	TERAPIA CON LÁSER O CRIOTERAPIA	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Progresión de la enfermedad (evaluado con: desprendimiento retiniano parcial o completo)¹												
1	Ensayos aleatorios	serio ²	No es seria ³	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguna	1	1,3	RR 1.04 (0.21 a 5.13)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 5 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítica
Eventos adversos (evaluado con: opacidad corneana que requirió trasplante)¹												
1	Ensayos aleatorios	serio ²	No es seria ⁶	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguna	1	1,5	RR 0,34 (0,01 a 8,26)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 8 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítica

IC95%, intervalo de confianza del 95%; RR, razón de riesgos; ROP, retinopatía de la prematuridad.

¹No especificado

²Se desconocen los estudios incluidos en el metaanálisis (MA). Se encuentra en los 3 estudios incluidos alto riesgo de sesgos en el cegamiento de los participantes, de la evaluación de los desenlaces y otras fuentes de sesgo.

³Total del subgrupo: 143. No se dispone de las gráficas del MA.

⁴Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0.75 y 1.25

⁵Total del subgrupo 286. No se dispone de las gráficas del MA.

TABLA 4.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. ANTI VEGF MÁS LÁSER O CRIOTERAPIA VERSUS LÁSER O CRIOTERAPIA SOLAS.**Pregunta:** Anti VEGF + terapia láser o crioterapia comparado con terapia láser o crioterapia para tratamiento de la ROP**Bibliografía (revisiones sistemáticas) :** Sankar MJ, Sankar J, Mehta M, Bhat V, Srinivasan R. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD009734. doi: 10.1002/14651858.CD009734.pub2.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD							NºO.DE PACIENTES		EFECTO		CALIDAD	IMPORTANCIA
NºO.DE ESTUDIOS	DISEÑO DE ESTUDIO	RIESGO DE SESGO	INCONSISTENCIA	EVIDENCIA INDIRECTA	IMPRECISIÓN	OTRAS CONSIDERACIONES	ANTI-VEGF	TERAPIA CON LÁSER O CRIOTERAPIA	RELATIVO (IC95%)	ABSOLUTO (IC95%)		
Progresión de la enfermedad (evaluado con: desprendimiento retiniano parcial o completo)¹												
1	Ensayos aleatorios	serio ²	No es seria ³	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguna	1	1,3	RR 1.04 (0.21 a 5.13)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 5 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítica
Eventos adversos (evaluado con: opacidad corneana que requirió trasplante)¹												
1	Ensayos aleatorios	serio ²	No es seria ⁶	No es seria	Muy seria ⁴	Ninguna	1	1,5	RR 0,34 (0,01 a 8,26)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 8 menos)	⊕○○○ Muy baja	Crítica

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

² No especificado³ Reporte de la RS indica alto riesgo de sesgo por no cegamiento en la evaluación del desenlace, error en la unidad de análisis y riesgo incierto de selección.⁴ No se dispone de información del meta-análisis⁵ total ojos del subgrupo: 152⁶ Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0.75 y 1.75



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

525 23rd Street, NW
Washington, DC 20037, EUA
Tel: +1 (202) 974-3000
www.paho.org

