



# ANEXO

---

Metodología General

## Métodos

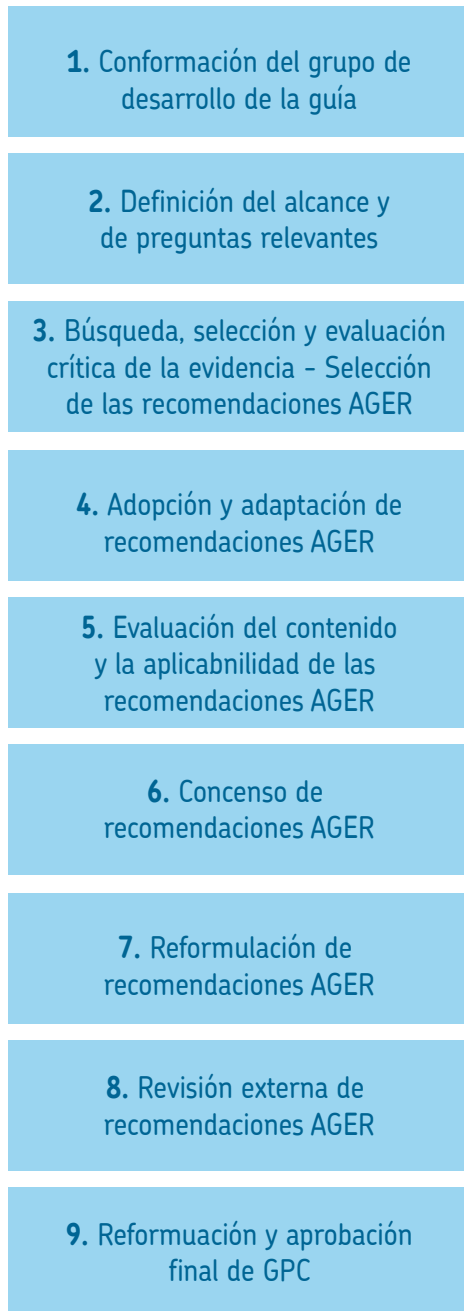
Esta GPC se elaboró a través de un proceso de adaptación de guías internacionales de elevada calidad, de acuerdo a los lineamientos contenidos en la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica, elaborada por el Ministerio de Salud de la Nación.<sup>1</sup> La metodología originalmente propuesta fue diseñada sobre la base de instrumentos propuestos por agencias y organizaciones nacionales e internacionales<sup>2,3,4</sup> y validada en experiencias previas realizadas en nuestro país.<sup>5,6,7</sup>

El proceso de elaboración fue revisado y actualizado con el propósito de incrementar la adherencia a los estándares para la producción de guías propuestos por la Red Internacional de Guías de Práctica Clínica (Guidelines International Network – GIN-) en el año 2012.<sup>8</sup> Para la valoración de la calidad de la evidencia se utilizó, además de la metodología AGREE y SIGN, la metodología GRADE.<sup>9</sup>

La evidencia para la adaptación fue extractada de la Guía de Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento elaborada por el Colegio Real del Reino Unido (2008) y revisiones sistemáticas que cumplieron los criterios de selección establecidos sobre la base la pertinencia y niveles de calidad metodológica. No se consideró la evidencia procedente de estudios primarios, a excepción de dos preguntas clínicas que fueron consideradas prioritarias por el ETI, y en las cuales se implementó un proceso de elaboración de novo basado en la búsqueda sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Los pasos para la adaptación de la GPC se detallan en el gráfico a continuación.

**Gráfico 1. Diagrama de flujo del desarrollo de la Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la ROP.**



### **Conformación de un grupo multidisciplinario**

Se integró un equipo técnico interdisciplinario con expertos temáticos, expertos en metodología y profesionales potenciales usuarios de la GPC.

### **Definición del problema**

El equipo técnico interdisciplinario (ETI) definió la patología abordada y describió la epidemiología, la evolución natural y el estado actual de la atención de la misma en la República Argentina.

### **Definición del alcance de la Guía de Práctica Clínica**

El ETI definió el alcance de la GPC, mediante la descripción del objetivo general y de los objetivos específicos, la delimitación de la población destinataria, de los potenciales usuarios y de los aspectos de la atención abordados, y de la estimación de los beneficios sanitarios esperados.

### **Formulación de las preguntas clínicas**

Cada pregunta clínica se formuló en base al esquema “Paciente-Problema / Intervención / Comparación / Resultado” (PICoR).

### **Guías de Práctica Clínica: búsqueda y selección**

La búsqueda de Guías se realizó mediante la metodología de Búsqueda por Componentes<sup>10</sup>:

- bases de datos genéricas y meta buscadores
- registros y compiladores
- organismos productores.

En todos los casos se aplicó una estrategia de búsqueda específica para cada componente, en base a una serie de criterios de inclusión y de exclusión preestablecidos (Anexo metodológico A – Búsqueda y selección Evidencia).

**Tabla 1. Criterios de elegibilidad, de inclusión y de exclusión para la selección de Guías de Práctica Clínica.**

<b>CRITERIO DE ELEGIBILIDAD</b>
Documentos que tratan sobre la prevención, pesquisa, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro.
<b>CRITERIO DE INCLUSIÓN</b> (todos debían estar presentes para la inclusión del documento)
1. Documentos que contienen recomendaciones específicas para el diagnóstico, la categorización del riesgo y el tratamiento de la retinopatía del prematuro.
2. Documentos que contienen al menos uno de los siguientes términos en su título o en su resumen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Español: “Guía”, “Guía de Práctica Clínica”, “Recomendaciones”, “Consenso”</li> <li>- Inglés: “Guideline”, “Clinical Practice Guideline”, “Recommendations”, “Consensus”</li> </ul>
3. Documentos cuyo año de elaboración es igual o mayor que 2008.
4. El documento es una GPC basada en la evidencia: contiene niveles de evidencia y fuerza de la recomendación.
5. El documento está en idioma inglés, italiano, español, portugués o francés.
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> (la presencia de uno o más de ellos fue suficiente para la exclusión del documento)
Documentos cuya versión completa no pudo ser recuperada
Revisiones narrativas de la literatura, estudios de prevalencia, observacionales o experimentales.

Las Guías de Práctica Clínica fueron seleccionadas en base a la pertinencia (grado de concordancia entre sus contenidos y las preguntas clínicas formuladas) y la calidad. La pertinencia fue evaluada por medio de un instrumento ad hoc, que ponderó seis dominios diferentes [objetivo de la GPC, pacientes diana, ámbito de la atención médica, profesionales diana, intervenciones consideradas (prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación) y resultados esperados]. Se utilizó una escala de 0 a 2 (0 no pertinente, 1 pertinente y 2 muy pertinente). Las Guías con puntaje mayor de 6 fueron consideradas para la instancia de evaluación de calidad. La calidad fue evaluada mediante el instrumento AGREE II.<sup>11</sup> Cada GPC fue evaluada en su calidad de manera independiente por dos miembros del equipo (metodólogos). La evaluación consistió en expresar el grado de acuerdo o de desacuerdo en relación a 23 ítems, ordenados en 6 dominios diferentes. Para tal fin cada evaluador aplicó una escala de 1 a 7 (1-2 = muy en desacuerdo, 3-4 = en desacuerdo, 5-6 = de acuerdo y 7 = muy de acuerdo) a cada ítem (Tabla 2).

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de las GPC: dominios e ítems del AGREE II.**

**DOMINIO I: Alcance y objetivos**

1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.

**DOMINIO II: Participación de los implicados**

4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.

**DOMINIO III: Rigor en la elaboración**

7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía

**DOMINIO IV: Claridad y presentación**

15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables

**DOMINIO V: Aplicabilidad**

18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.

**DOMINIO VI: Independencia editorial**

22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.

23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.

Las puntuaciones estandarizadas para cada dominio fueron estimadas según la metodología establecida por la Colaboración AGREE. De acuerdo a puntajes estandarizados de cada dominio, la GPC evaluada se clasificó como:

- Muy recomendable:  $\geq 60\%$  en por lo menos 4 dominios
- Recomendable:  $>30\%$  y  $< 60\%$  en por lo menos 4 dominios
- No recomendable:  $\leq 30\%$  en por lo menos 4 dominios.

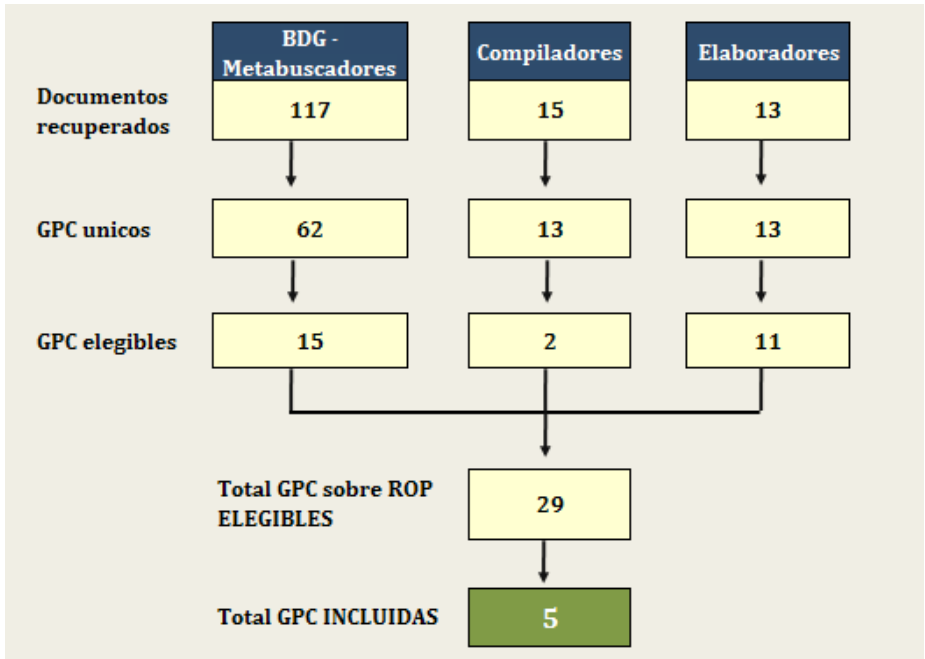
Se consideró como criterio excluyente un puntaje estandarizado  $\geq 60\%$  en el dominio rigor metodológico, ya que es el que garantiza la validez interna de las recomendaciones de la GPC.

Solamente aquellas Guías de Práctica Clínica pertinentes y con un estándar elevado de calidad fueron utilizadas como insumos para el proceso de adaptación.

La búsqueda realizada en las diferentes fuentes de datos arrojó un total de 29 Guías de Práctica Clínica elegibles, de las cuales, 5 cumplieron los criterios de inclusión. Todas estas guías fueron consideradas pertinentes, pero sólo una de ellas, fue calificada como muy recomendable (Anexo metodológico A – Búsqueda y selección Evidencia) y fue empleada como insumo del para el proceso de adaptación (Gráfico 2).<sup>12</sup>



**Gráfico 2.** Búsqueda y selección de Guías de Práctica Clínica. Diagrama de flujo.



## REVISIONES SISTEMÁTICAS: BÚSQUEDA Y SELECCIÓN

La búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) tuvo como objetivo evaluar el grado de actualización de las recomendaciones contenidas en la guía seleccionada e incorporar evidencia reciente que podría contribuir a responder las PC formuladas por el ETI. Se realizó en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, de Resúmenes de Revisiones sobre Efectos (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Pubmed, y Tripdatabase mediante una estrategia específica para cada base entre septiembre de 2012 a agosto de 2014. En todos los casos, se procuró que la estrategia resultara sensible de manera de identificar el mayor número posible de revisiones sobre el tema (Anexo metodológico A – Búsqueda y selección Evidencia).

Se definieron criterios de elegibilidad, de inclusión y de exclusión para identificar las RS potencialmente relevantes al alcance de la GPC (Tabla 3).

**Tabla 3. Criterios de inclusión y de exclusión para la selección de revisiones sistemáticas.**

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN** (todos debían estar presentes para la inclusión del documento)

Revisiones sistemáticas sobre la prevención, pesquisa, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro sin límite de año de publicación.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN** (la presencia de uno o más de ellos fue suficiente para la exclusión del documento)

Documentos no disponibles en idioma español o inglés.

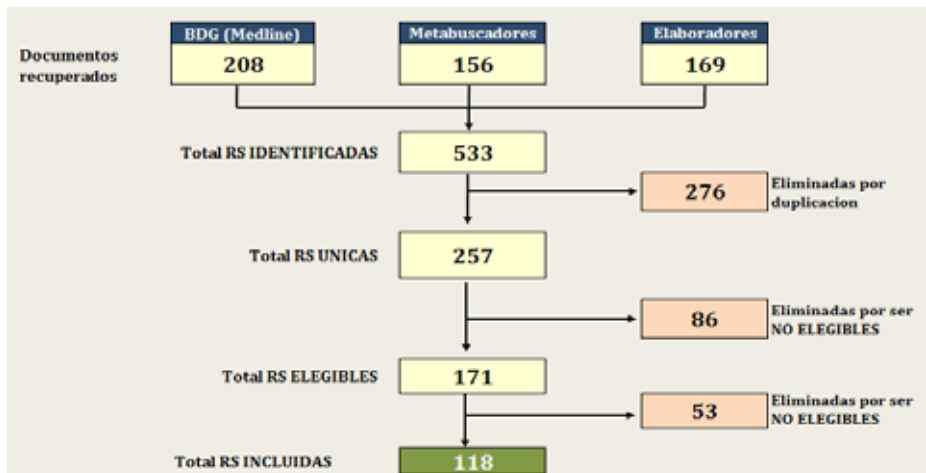
Documentos cuya versión completa no pudo ser recuperada.

Revisiones narrativas de la literatura, revisiones realizadas exclusivamente con estudios no aleatorizados, o consensos.

Documentos en los que la búsqueda bibliográfica era manifiestamente incompleta o no estaba especificada.

La búsqueda realizada en las diferentes fuentes de datos arrojó un total de 533 revisiones sistemáticas, de las cuales se eliminaron 276 documentos duplicados. De las restantes 257 RS, fueron consideradas elegibles 171. De este conjunto, **118** cumplieron los criterios de inclusión (Gráfico 3).

**Gráfico 3. Búsqueda y selección de Revisiones Sistemáticas. Diagrama de flujo.**



La pertinencia de las RS fue evaluada mediante un instrumento *ad hoc* (matriz de pertinencia), en el cual, cada una de las RS incluidas fue evaluada de manera independiente por dos revisores, de manera de valorar la medida en la que la RS era pertinente a una o más de las PC formuladas por el ETI. Los casos de disenso fueron resueltos por un tercer evaluador. Se consideraron pertinentes aquellas RS que contribuían a responder al menos una PC primaria.

La calidad de las RS fue evaluada mediante el instrumento propuesto por la Red Escocesa Intercolegiada de Guías [*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*].<sup>4</sup> Cada revisión sistemática fue evaluada en su calidad por un único miembro del equipo entrenado para tal fin y verificada por un metodólogo. Se desarrolló un base de datos y formulario de carga online (Google Drive), se elaboró un manual metodológico (Anexo metodológico B – Manual SIGN) y se realizó una prueba piloto con dos RS (una Cochrane y otra no Cochrane). A partir de los resultados de esta prueba, se realizó una devolución a los revisores y mediante un taller presencial, se estandarizaron los criterios de evaluación. La evaluación consistió en calificar la validez interna y el manejo de las potenciales fuentes de sesgo. La validez interna de la revisión sistemática fue evaluada en 5 dominios diferentes y mediante una escala de 1 a 6 (Tabla 4).

**Tabla 4. Evaluación de la validez interna de las revisiones sistemáticas.**

<b>DOMINIO I: Estructura general</b>
¿La revisión se centra en una cuestión clara, apropiada y bien enfocada?
¿Se incluye un resumen bien estructurado?
¿Se definen claramente los criterios de inclusión y de exclusión?
<b>Dominio II: Búsqueda bibliográfica</b>
¿La búsqueda de la literatura es suficientemente rigurosa como para identificar todos los estudios relevantes?
¿Se reportan las bases de datos utilizadas?
¿Hay algún tipo de restricción en la búsqueda de información (temporal, por estado de la publicación, idioma)?
<b>DOMINIO III: Calidad de los estudios</b>
¿Se evalúa la calidad de los estudios?
¿Qué criterios de evaluación de calidad se establecen?
¿Se hace un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la calidad de los estudios?
<b>DOMINIO IV: Método</b>

¿Se incluye una descripción de la metodología seguida?

¿Se describe el proceso de extracción de datos?

¿Cómo se extraen los datos?

¿Qué datos se extraen?

¿Se describen las medidas del efecto?

¿Cómo se combinan los resultados?

¿Cómo se evalúa la heterogeneidad?

¿Se valora el efecto del sesgo de publicación?

#### **DOMINIO V: Reporte de información para el control**

¿Queda claro qué estudios se han incluido y cuáles se han excluido (y las razones para hacerlo)?

¿Se describen los estudios incluidos en la revisión?

¿Los estudios son suficientemente semejantes como para combinarlos?

¿Se ofrecen los datos suficientes como para poder calcular el tamaño del efecto?

#### **Cada dominio fue globalmente calificado con una escala de 1 a 6:**

6: Bien desarrollado

5: Adecuadamente desarrollado

4: Mal desarrollado

3: No se presta atención

2: No se describe

1: No se puede aplicar

El grado de minimización de las potenciales fuentes de sesgo fue calificado mediante una escala de 0 a 2 (0 = no se minimizaron, 1 = parcialmente minimizadas y 2 = adecuadamente minimizadas). En el caso de calificar 0 ó 1, se evaluó en qué medida las potenciales fuentes de sesgo afectaban los resultados de la revisión sistemática.

Se desarrollaron las siguientes *Reglas* de selección en base a calidad, mediante 2 filtros de aplicación secuencial:

#### 1. Filtro inicial de eliminación por incumplimiento a nivel de Criterios

a) Regla 1: Si al menos en 1 Criterio el Evaluador y el Verificador coincidían en dar un puntaje Insuficiente o inferior se realizaba la **eliminación inicial**

b) Regla 2: Si en al menos 2 Criterios un Verificador daban un puntaje como insuficiente o menor se realizaba la **eliminación inicial**

c) Regla 3: Si al menos en 1 Criterio, es solo uno de los 2 quien daba un puntaje Insuficiente o inferior, el Criterio fue sometido a un 2do Verificador y si este daba un puntaje como insuficiente o menor se realizaba la **eliminación inicial**

2. Filtro por modificación de puntos de corte a nivel de Score sumario:

a) MUY RECOMENDADAS: RS con al menos 3 Criterios con puntaje > Aceptable (al menos 5) y 2 Criterios con puntaje de al menos Aceptable (al menos 4).

i. Punto de corte = 23

b) RECOMENDADAS: RS con todos los Criterios con puntaje Aceptable

i. Punto de corte = 20

c) NO RECOMENDADAS= Puntaje < a 21

3. Manejo de discordancia en Nivel de Recomendación

a) Si del par Evaluador – Chequeador de una RS, uno solo NO RECOMIENDA

i. Fue sometido a un 2do Verificador para el desempate

Se consideró la calificación de cada Criterio al menos como Aceptable, después de aplicar las Reglas descritas, para ingresar al menos como RECOMENDADA según el nuevo punto de corte. Con el nuevo corte, todas las que no se ELIMINEN con el 1er Filtro, fueron al menos RECOMENDADAS.

Se utilizaron como insumo las revisiones sistemáticas que reunieron todas las siguientes características:

- no incluidas entre las referencias bibliográficas de la Guías de Práctica Clínica seleccionadas
- pertinentes
- resultaron, luego de la aplicación de las reglas precedentes, ser RECOMENDADAS o MUY RECOMENDADAS.

# Fuentes de evidencia de Alta Calidad seleccionadas:

(Ver en Anexos los niveles de calidad en dominios AGREE de cada GPC)

## GPC FUENTE: 1

### GUIA 1:

Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity.

Productor: British Association of Perinatal Medicine - Royal College of Paediatrics and Child Health (UK)

Pais de origen: Reino Unido

Fecha de revisión: 2008.

Población diana: neonatólogos, oftalmólogos.

### Revisones Sistemáticas que actualizaron las GPC por Elaboracion parcial:

43 (Ver en Anexos la selección por criterios de calidad y el listado de RS seleccionadas)

### Otras fuentes de evidencia

Se empleó la evidencia proveniente del programa para la prevención y control de ROP como evidencia local para complementar la evidencia científica internacional, evaluar su aplicabilidad en el contexto local y/o para fundamentar puntos de buena práctica en ausencia de otro tipo de evidencia.

## Síntesis de Evidencia

El método para sintetizar la evidencia dependió de la presencia y tipo de evidencia disponible para responder cada una de las PC formuladas (Tabla 5).

**Tabla 5. Fuente y método de síntesis de la evidencia empleado para responder cada una de las PC troncales de la GPC.**

PC Troncal	Fuente de Evidencia de alta calidad	Método de síntesis de la evidencia
<b>PREVENCION DE ROP</b> En RN prematuros, ¿cuáles son los FR/ FP que causan o aumentan /reducen la incidencia de ROP?	RS	GRADE

<p><b>PESQUISA DE ROP</b> ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la pesquisa de ROP para reducir la severidad de las secuelas y mejorar la calidad de vida?</p>	<p>GPC - RS</p>	<p>Adopción y adaptación de recomendaciones de la GPC fuente. Actualización de la evidencia con RS</p>
<p><b>TRATAMIENTO DE ROP</b> En RN Prematuros con ROP severa, ¿cuál es la efectividad/seguridad del tratamiento indicado según criterios de severidad para la curación/remisión/ y/o reducción de la incidencia de complicaciones y secuelas por esta enfermedad?</p>	<p>GPC</p>	<p>Adopción y adaptación de recomendaciones de la GPC fuente</p>
	<p>Estudios Primarios</p>	<p>Elaboración de novo - GRADE</p>
<p><b>SEGUIMIENTO DE ROP</b> En RN Prematuros con ROP severa tratados, ¿Cuál es la efectividad / seguridad del seguimiento alejado y la rehabilitación para la reducción de incidencia de complicaciones y secuelas (retardo en el neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, su efecto en la inserción social y calidad de vida) ?</p>	<p>NO se identificó</p>	<p>Elaboración de recomendaciones por opinión de expertos</p>

### Prevención de ROP

Las preguntas sobre prevención de la ROP fueron respondidas por *evidencia de RS de alta calidad*, que respondían las PC sobre cada uno de los aspectos de prevención considerados. En algunos casos, esta evidencia es DIRECTA (evidencia sobre el incremento o reducción del riesgo de ROP asociados a un tipo de factor, como por ejemplo, oxigenoterapia), y en otros casos, INDIRECTA (evidencia sobre el incremento o reducción del riesgo de un factor que incide en la frecuencia de ROP, como por ejemplo, higiene de manos para reducción de infecciones nosocomiales asociados a un mayor riesgo de ROP).

Para la síntesis y evaluación de la calidad de la evidencia contenida en cada una de las RS que reunió los criterios metodológicos del SIGN (+ ó ++), se empleó la metodología propuesta por GRADE (Anexos metodológicos 1 al 5, GRADE PC 1.1 a 1.5).

El GRADE valora la calidad de la evidencia sobre la base de los siguientes criterios<sup>13</sup>:

- Limitaciones metodológicas de los estudios incluidos para estimar el

- efecto de la intervención en la incidencia de ROP que sobreestimen o subestimen el resultado (menor calidad en presencia de limitaciones);
- Consistencia entre los estudios (menor calidad en presencia de inconsistencia o heterogeneidad entre los resultados de los estudios incluidos para valorar ROP);
  - Evidencia directa (cuando se comparan el efecto de dos practicas entre sí – “comparaciones cabeza a cabeza”, por ejemplo, cuando se comparan dos drogas activas; la evidencia directa es considerada de mayor calidad) o indirecta (cuando se compara la practica con placebo; menor calidad de la evidencia);
  - Precisión del estimador (menor calidad cuando la estimación es imprecisa, evidenciado esto, por ejemplo, en la amplitud de los intervalos de confianza o un número muy reducido de RN incluidos que redundan en un bajo poder estadístico);
  - Presencia del sesgo de publicación (menor calidad en presencia de riesgo de este sesgo).

En función de la presencia de estos criterios, los expertos metodólogos categorizaron la calidad del cuerpo de evidencia sobre el efecto de la práctica en la incidencia de ROP según las categorías que se presentan en la tabla 6.

**Tabla 6. Nivel de la evidencia según metodología GRADE**

Nivel de evidencia	Simbología	Significado
<b>ALTA</b>	⊕⊕⊕⊕	Es poco probable que nueva investigación modifique nuestra confianza en la estimación del efecto.
<b>MODERADA</b>	⊕⊕⊕○	Es probable que nueva investigación tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y modifique su magnitud.
<b>BAJA</b>	⊕⊕○○	Es muy probable que nueva investigación tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y modifique su magnitud.
<b>MUY BAJA</b>	⊕○○○	Cualquier estimación es muy incierta



## **Pesquisa de ROP**

Las preguntas sobre pesquisa de ROP se respondieron con evidencia contenida en la GPC fuente (recomendaciones A o B), por medio de la metodología de adaptación y adopción de recomendaciones detallada en la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Para facilitar la identificación, traducción, transcripción y análisis de las recomendaciones que respondían las PC sobre pesquisa se construyeron las Tablas de GPC y RS (TDG) correspondientes. Algunas de las preguntas sobre pesquisa fueron actualizadas con evidencia proveniente de RS recientes, que cumplieron los estándares de calidad.

## **Tratamiento de ROP**

Las preguntas sobre tratamiento se respondieron con evidencia contenida en la GPC fuente (recomendaciones A o B), por medio de la metodología de adaptación y adopción de recomendaciones detallada en la Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Para facilitar la identificación, traducción, transcripción y análisis de las recomendaciones que respondían las PC sobre tratamiento se construyeron las Tablas de GPC y RS (TDG) correspondientes. Una de las preguntas, relacionada al uso de Bevacizumab, se respondió por medio de la “elaboración de novo”, a partir de evidencia aportada por ensayos clínicos de alta calidad (Anexo metodológico 6 - Elaboración de novo PC 3.3.a)

## **Seguimiento de ROP**

Las preguntas sobre seguimiento de la ROP no pudieron ser respondidas con evidencia de alta calidad metodológica, ya que la guía fuente NO contiene recomendaciones A o B y tampoco se identificaron RS que contribuyeran a responder las PC planteadas por el ETI.

Teniendo en cuenta la relevancia que estas PC posee en los resultados a más largo plazo de los RN prematuros que presentan ROP, el ETI decidió elaborar un conjunto de recomendaciones a partir de la opinión de expertos, las que se presentan en un capítulo independiente (Ver CAPITULO Seguimiento ROP).

## **Formulación de Recomendaciones**

Independientemente del método empleado para valorar y sintetizar la evidencia, la formulación de las recomendaciones de los capítulos sobre prevención, pesquisa y tratamiento se realizó sobre la base de los 4 criterios propuestos por el GRADE.

**Tabla 6. Criterios del GRADE empleados para la formulación de recomendaciones.**

CRITERIOS	DESCRIPCION
<b>BALANCE DE RIESGOS Y BENEFICIOS</b>	Cuando este balance presenta una diferencia importante entre estos dos tipos de desenlaces, es más probable realizar una recomendación fuerte. En el caso de que el balance esté más equilibrado, lo más apropiado es formular una recomendación débil.
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	Depende de la medida en la que podemos confiar en la estimación del efecto para los desenlaces clave. Cuando la calidad es alta es más probable que se formule una recomendación fuerte y, al contrario, si la calidad es baja es más probable que se formule una débil. No obstante, existen situaciones que justifican una recomendación fuerte disponiendo únicamente de evidencia de calidad baja o muy baja.
<b>APLICABILIDAD EN EL SISTEMA DE SALUD Y COSTOS *</b>	<p>El costo elevado disminuye la probabilidad de formular una recomendación fuerte a favor de una intervención; por el contrario, un coste bajo aumenta las probabilidades de formular una recomendación fuerte.</p> <p>Se consideran también otros factores, además del costo, que pueden afectar la aplicabilidad de la recomendación en el sistema de salud argentino, como por ejemplo, la organización y coordinación de los servicios, disponibilidad y calificación del recurso humano, recursos materiales, características de la población objetivo.</p>

(\*) Si bien el GRADE propone Costos, el ETI decidió considerar, además de costos otros aspectos que podrían afectar la aplicabilidad de la recomendación en el sistema de salud argentino, como por ejemplo, organización, recursos humanos y materiales.

A partir de esta valoración, el ETI definió la fuerza y dirección de la recomendación (Tabla 7). En la tabla 8 se explica el significado de la fuerza de la recomendación.

**Tabla 7. Dirección y fuerza de la recomendación**

		FUERZA DE LA RECOMENDACION	
		FUERTE	DÉBIL
DIRECCION DE LA RECOMENDACION	A FAVOR	↑↑	↑
	EN CONTRA	↓↓	↓

**Tabla 8. Fuerza de la recomendación**

	<b>Recomendación fuerte</b>	<b>Recomendación débil</b>
<b>Para los pacientes</b>	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la intervención recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.
<b>Para los profesionales sanitarios</b>	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Se reconoce que diferentes opciones son apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
<b>Para los gestores</b>	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

Teniendo en cuenta el tipo de evidencia que sustenta cada recomendación, estas fueron categorizadas en:

- **Recomendaciones Basadas en evidencia:** se apoyan en evidencia directa de moderada o alta calidad sobre el efecto de un factor de riesgo/protector o de un tratamiento en la incidencia de ROP.
- **Recomendación Adoptada de la GPC:** recomendación que el ETI adopta de la GPC del Colegio Real (sin modificaciones). En este caso, se hace una equivalencia entre la clasificación de la evidencia y las recomendaciones propuestas por el SIGN y los considerados en GRADE. Las recomendaciones tipo A se traducen como recomendaciones fuertes y las tipo B, como débiles, salvo en algunos casos excepcionales donde el ETI identificase aspectos de beneficios dramáticos, preferencias de pacientes/familia o aplicabilidad, en los cuales una recomendación B podría ser considerada fuerte
- **Puntos de Buena Práctica Clínica:** recomendaciones elaboradas por el ETI a partir de:
  - a. Evidencia indirecta de moderada o alta calidad sobre el efecto de un factor de riesgo/protector o de un tratamiento en la incidencia de ROP;

b. Evidencia de efectividad o seguridad de la intervención en un resultado distinto a ROP. En el caso de algunas intervenciones, la ROP se considera como resultado secundario. En un número importante de estas intervenciones, no se encontró efecto alguno en la incidencia de ROP, pero sí en otros resultados de relevancia clínica, como mortalidad o enfermedad pulmonar. Dado que la búsqueda y análisis de la evidencia sólo considera RS que incluyeron ROP en sus resultados y ante la posibilidad de un sesgo de selección, el ETI decidió formular estas recomendaciones como **Puntos de Buena Práctica Clínica**.

c. Evidencia de baja calidad o evidencia local, provista a partir del registro de Programa ROP del Ministerio de Salud de la Nación.

- **Opinión de Expertos:** recomendaciones elaboradas a partir de la opinión de los integrantes del ETI.

## Consenso final de Adaptación

### • 1ra Ronda virtual

Una vez elaboradas las recomendaciones preliminares se aplicó la misma metodología a modo de validación realizada por los demás miembros del ETI. A partir de esta valoración, se estableció el grado de consenso respecto a la calidad de la evidencia, la dirección y la fuerza de la recomendación según se definió con el método GRADE. Se desarrolló y empleó nuevamente una base de datos y formulario de carga online (Google Drive).

Se realizó un análisis del grado de concordancia con las siguientes Reglas:

1. Se consideró que existía consenso entre los miembros del ETI cuando la cantidad de evaluaciones discordantes no superaba a la cantidad de evaluaciones concordantes. Si la calidad de la evidencia era baja o insuficiente o ausente pero se encontraban motivos para otorgar a la recomendación un grado Fuerte (inconsistencia), la acción requerida fue justificar la decisión por consenso. Esto fue posible en los casos en que se disponía de evidencia de fuentes de alta calidad, como GPC o RS, aunque no en los Puntos de Buena Práctica, salvo excepciones bien justificadas.

2. Se consideró que existía disenso, cuando la cantidad de evaluaciones discordantes superaba a la cantidad de concordantes. En estas situaciones, la acción difirió según la magnitud de la discordancia.

**2.1** Cuando ésta era mayor del 70% (aproximación a  $\frac{2}{3}=66\%$ ) de los “votos”, se consideró que existía ALTA discordancia. La acción

requerida fue su resolución en una reunión de consenso donde se generó un registro de Justificación de decisión final consensuada. De igual modo, si la calidad de la evidencia era baja o insuficiente o ausente pero se encontraban motivos para otorgar a la recomendación un grado Fuerte, la acción requerida fue justificar con los mismos criterios que en el punto anterior.

**2.2** Cuando ésta era menor del 70% (aproximación a  $\frac{2}{3}=66\%$ ) de los “votos”, se consideró que existía BAJA discordancia. La acción requerida fue mantener la recomendación tal como fuera propuesta en forma inicial y se procedía de igual forma cuando se considerara otorgar un grado fuerte con calidad de la evidencia baja, insuficiente o ausente, siendo la acción requerida la justificación.

**3.** Durante esta etapa, los evaluadores podían hacer comentarios acerca de barreras y/o facilitadores identificados, que serían insumos de información para considerar en la reunión de consenso.

**4.** A su vez estos aportes, así como los que surgieran de las interacciones de consenso y registro de justificaciones, fueron incluidos al pie de cada recomendación como **Notas de Aplicabilidad** para superar barreras en la adaptación local e implementación de la recomendación

- **Análisis del diseño**

A partir del análisis de la evaluación individual, se determinó el grado de discordancia y su distribución en el conjunto de recomendaciones (Ver Tabla 9) así como de las acciones requeridas para la reunión de consenso (Tabla 10)

**Tabla 9. Distribución del grado de consenso - Ronda 1**

FUERZA DE RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE EVIDENCIA	RECOMENDACIONES AFECTADAS	% AFECTADAS	% CON ACCIONES REQUERIDAS
SIN DISENSO	SIN INCONSISTENCIA	25	36%	0%
ALTO DISENSO	SIN INCONSISTENCIA	4	6%	
ALTO DISENSO	CON INCONSISTENCIA	20	29%	39%
BAJO DISENSO	SIN INCONSISTENCIA	7	10%	
BAJO DISENSO	CON INCONSISTENCIA	5	7%	19%
BAJO DISENSO	CON INCONSISTENCIA	8	12%	
<b>TOTAL RECOMENDACIONES</b>		<b>69</b>	<b>100 %</b>	<b>58%</b>

**Tabla 10. Distribución de las acciones requeridas – Ronda 1**

ACCIÓN POST ANÁLISIS	RECOMENDACIONES AFECTADAS	% AFECTADAS
Nada	25	36%
Consenso y según resultado = Nota ETI justificación	20	29%
Nota ETI justificación	8	12%
Consenso	7	10%
Nota ETI justificación	5	7%
Nada	4	6%
<b>TOTAL</b>	<b>69</b>	<b>100%</b>

- **2da Ronda presencial**

En una reunión formal se debatieron y reevaluaron en forma conjunta las discordancias observadas y se consensuaron, tomándose las acciones explicitadas según fuera el tipo de acción requerida (no modificar, modificar la fuerza de la recomendación, establecer una justificación y elaborar Notas de Aplicabilidad).

A partir de los resultados alcanzados se realizaron, por parte del equipo de metodólogos, ajustes finales de acciones requeridas para incrementar la correlación entre la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia (Ver Tabla 11 a. a d.).

**Tabla 11.a:** Distribución de las acciones requeridas por Recomendación – Ronda 2

RECOMENDACIÓN	ACCION POST ANALISIS
1.1.a.1	Nada
1.1.b.1	Nada
1.1.b.2	Nada
1.1.c.1	Nada
1.1.d.1	Nada
1.1.d.2	Nada
1.1.d.3	Nada
1.1.d.4	Nada
1.1.e.1	Nada
1.1.e.2	Nada
1.1.e.3	Nada
1.2.a.4	Nada
1.2.a.5	Nada
1.3.b.1	Nada
1.3.b.3	Nada
1.4.a.1	Nada
1.4.a.2	Nada
1.4.a.4.2	Nada
1.4.a.5	Nada
1.5.a.2.1	Nada
2.1.a.1	Nada
2.2.a.1.1	Nada
2.2.a.1.2	Nada
2.2.a.2.1	Nada
2.2.a.3.1	Nada
2.2.a.4.1	Nada
2.3.a.2.1	Nada
2.3.a.2.2	Nada
2.4.b.2.2	Nada
3.1.a.1	Nada
3.2.a.1	Nada
3.3.a.1	Nada
3.3.a.2	Nada
1.4.a.4.1	Nada
3.1.a.2	Nada

**Tabla 11.b:** Distribución de las acciones requeridas por Recomendación – Ronda 2

RECOMENDACIÓN	ACCION POST ANALISIS
1.2.a.1	Ampliar justificacion
1.3.b.2	Ampliar justificacion
1.3.c.1	Ampliar justificacion
1.4.a.3	Ampliar justificacion
1.5.a.1.1	Ampliar justificacion
1.7.a.2	Ampliar justificacion
1.7.a.3	Ampliar justificacion
2.4.b.1	Ampliar justificacion

**Tabla 11.c:** Distribución de las acciones requeridas por Recomendación – Ronda 2

RECOMENDACIÓN	ACCION POST ANALISIS
1.2.a.2	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.2.a.3	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.3.a.1	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.3.a.2	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.3.a.3	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.3.a.4	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.1.2	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.1.3	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.2.2	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.2.3	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.5.a.2.4	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.6.a.1.1	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
1.7.a.1	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
2.2.a.2.2	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
2.3.a.1.1	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
2.3.a.1.2	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
2.3.a.2.3	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.1.a.3	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.1.a.4	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.1.a.5	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.2.a.2	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.2.a.3	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)
3.2.a.4	Deberia ser DEBIL (en todo caso reforzarse la prioridad de implementacion y facilitadores de aplicabilidad en "Nota de Aplicabilidad" del ETI)



**Tabla 11.d: Distribución de las acciones requeridas por Recomendación – Ronda 2**

2.4.a.1	calidad moderada grado debil que basado en la evidencia una PBP sin base en evi de mod/alta calidad pueda ser fuerte
2.4.b.2.1	calidad alta grado debil que deberia ser fuerte

### • 3ra Ronda virtual

En una última instancia se consensuaron los ajustes propuestos, mediante su consideración por cada evaluador en forma individual en consulta vía correo electrónico.

De esta forma, finalizado el proceso iterativo de consenso formal, se obtuvo el conjunto final de recomendaciones de cada una de las categorías establecidas en el apartado de Formulación, que se plasmaron en un documento preliminar, que fue presentado en la 13<sup>a</sup> Jornada Nacional de ROP, en septiembre 2104, en Buenos Aires, donde se reunieron 300 “Referentes ROP” (neonatólogos, oftalmólogos y enfermeros), considerados usuarios, a los que se entregó un CD con dicho documento.

#### • Evaluación de la aplicabilidad por usuarios

Se envió un instructivo y se solicitó a los usuarios a responder a través de un formulario de carga online (Google Drive) sobre Barreras y Facilitadores para la aplicabilidad de la Guía, entre octubre a diciembre de 2014.

Se recibieron 35 respuestas de todo el país y de todas las profesiones, que fueron analizadas y muchas de ellas incorporadas al documento.

#### • Evaluación externa

Se envió en octubre 2014 el documento preliminar e instructivo, a 5 expertos en la materia, dos extranjeros y tres argentinos, de distintas profesiones, solicitando la evaluación de la Guía de forma independiente, opinando sobre la calidad de la evidencia, el grado de recomendación y las barreras a la aplicabilidad, con declaración de conflictos de interés. Hasta enero 2015 se recibieron las respuestas y los comentarios se incluyeron en el documento. No hubo conflictos de interés declarados.

#### • Evaluación metodológica

En diciembre 2014 se presentó el documento el Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica del Ministerio de Salud, con el objetivo de su análisis y posterior aprobación por dicho Programa. Fue evaluado por dos metodólogas que además lo remitieron en consulta para analizar metodología GRADE.

Finalmente se analizaron todas las propuestas, incorporando correcciones para llegar al documento final.

## Bibliografía metodología

- 1- Guía para la adaptación de Guías de Práctica Clínica. Resolución Ministerial 805/2008
- 2- Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M, et al. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe nº: Osteba D-05-03. Disponible en: [http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d\\_05-03\\_adaptacion\\_guia\\_asma.pdf](http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/d_05-03_adaptacion_guia_asma.pdf)
- 3- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE- Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>
- 4- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN – Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/>
- 5- De Luca M, Esandi ME, Chapman E, Schapochnik N, Otheguy L, Bernsztein R, Andina E, Ortiz, Z. Adaptación de guías de práctica clínica: Validación de un método a partir de la producción de guías para la atención de la anemia ferropénica en niños y embarazadas. Boletín de la Academia Nacional de Medicina; Noviembre 2007.
- 6- Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 Para el Primer Nivel de Atención. Ministerio de Salud de la Nación. Academia Nacional de Medicina 2009. Accedido el 18/10/2011 en: [http://www.fad.org.ar/fad/images/fad/archivos/guia\\_practica\\_tipo\\_ii.pdf](http://www.fad.org.ar/fad/images/fad/archivos/guia_practica_tipo_ii.pdf)
- 7- Sociedad Argentina de Emergencias. Guía de Práctica Clínica para el Manejo del Asma Agudo en Emergencias (2012).
- 8- Qaseem A y col. Guideline International Network: Towards international standards for Clinical Practice Guidelines. Ann Intern Med. 2012; 156: 525-531. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?articleid=1103747>
- 9- GRADE working group. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org> (último acceso: septiembre 2014).
- 10- Gutiérrez Ibarlucea I; González Guitián C. ¿Cómo localizar GPC? Guías Clínicas 2005; 5 Suplem 1:2.
- 11- The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation. Disponible en: <http://www.agreertrust.org/index.htm>.

12- Royal College of Ophthalmologists. Royal College of Paediatrics and Child Health. UK retinopathy of Prematurity Guideline. May 2008

13- Guyatt G y col. GRADE: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336:995-998.





# **ANEXO METODÓLOGICO A**

---

Búsqueda y selección de la evidencia

# Estrategia de búsqueda de GPC

## Metodología de Búsqueda y Selección de GPC

La búsqueda de GPC se organizó en 3 componentes:

**1. Bases de datos genéricas y meta-buscadores:** En la tabla 1 se presentan cada una de las bases de datos y meta-buscadores incluidos en la búsqueda, los resultados y cantidad de GPC identificadas.

**Tabla 1. Búsqueda en bases de datos y meta-buscadores**

Alcance	Institución	Sigla	Estrategia Búsqueda	Resultados Búsqueda	Cantidad documentos únicos, actualizados*	Cantidad GPC elegibles**
Internacional	Medline	PubMed	#1: "Retinopathy of Prematurity"[Mesh] #2:"Retinopathy of Prematurity" [txt] #3: "practice guideline[pt] OR guidelines[mh] OR practice guidelines[mh] OR guideline*[ti] OR protocols[mh] OR consensus development conferences[MESH] OR recommend*[ti] OR consensus[ti] OR (clinical[ti] AND protocol*[ti]) OR (medical[ti] AND protocol*[ti]) #4: (#1 OR #2) AND #3	15	3	2
Internacional	Biblioteca Virtual de Salud	BVS	#1: "Retinopathy of Prematurity" OR "Retinopatía de la Prematuridad" OR "Retinopatía da Prematuridade" > guideline	15	5	3
Internacional	Tripdatabase	Tripdatabase	#1: ("retinopathy of prematurity") Filtro: CPG	19	8	2
Internacional	Eyes on Evidence		#1: "Retinopathy" AND "Prematurity"	51	43	6
Internacional	Pubgle		#1: "Retinopathy" AND "Prematurity"	17	3	2
<b>TOTAL</b>				<b>117</b>	<b>62</b>	<b>15</b>

Nota: \*Documento Único: Incluye documentos no identificados en otras bases de datos, registros, o compiladores y/o que constituyen la versión mas actualizada de una GPC (se excluyen versiones de GPC previas, por considerarlas desactualizadas); \*\*Elegible: toda guía o documento que contiene recomendaciones sobre retinopatía del prematuro.

**2. Registros y compiladores:** en la tabla 2, se presentan los resultados de los registros y compiladores incluidos en la búsqueda, los resultados y cantidad de GPC identificadas en cada caso.

**Tabla 2. Búsqueda en compiladores y registros**

Pais	Institución	Sigla	Estrategia Búsqueda	Resultado Búsqueda	Cantidad únicos, actualizados	Cantidad GPC Elegibles
Canadá	CMA Infobase	CMA	retinopathy - prematurity	8	8	0
España	Guía Salud	GuíaSalud	retinopathy - prematurity	0	0	0
Internacional	Guidelines International Network	GIN	retinopathy - prematurity	3	1	1
USA	National Guidelines ClearingHouse	NGCH	retinopathy - prematurity	4	4	1
Australia	Clinical Guidelines of The Medical Journal of Australia	eMJA	Busqueda manual	0	0	0
<b>TOTAL</b>				<b>15</b>	<b>13</b>	<b>2</b>

**3. Búsqueda en organismos elaboradores:** en la tabla 3 se presentan los sitios Web de los organismos elaboradores que fueron incluidos en la búsqueda, así como la cantidad de GPC identificadas.

**Tabla 3. Búsqueda en organismos elaboradores\***

Organismo elaborador	Resultados buscada	Cantidad GPC elegibles
SIGN	0	0
NICE	0	0
ICSI	0	0
NZG	0	0
International Association for Maternal and Neonatal Health (IAMANEH)	1	1
All India Institute of Medical Sciences- WHO Collaborating Centre - AIIMS Protocols -	1	1
National Neonatology Forum	1	1
Asociacion Española de Pediatría	1	1
Canadian Pediatric Society	1	0
National Women's Health at Auckland City Hospital	1	1
The Association for retinopathy of prematurity and related diseases	0	0
The family practice notebook	1	1
Iowa Neonatology Handbook	0	0
Neonatal Handbook	1	1
International Association for Maternal and Neonatal Health (IAMANEH)	1	0
Royal Prince Alfred Hospital	1	1
University of California San Francisco	0	0
The Royal Women's Hospital Clinical Practice Guidelines	0	0



King Edward Memorial Hospital -Neonatology Clinical Care Unit (Australia)	0	0
The Royal Children Hospital Melbourne (Australia)	0	0
Staffordshire, Shropshire and Black Country Newborn Network	1	1
Ministerio de Salud de Chile	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>10</b>

Nota: (\*) se realiza la búsqueda en los sitios Web de instituciones productoras de GPC y de instituciones relacionadas a la atención materno - neonatal que desarrollan guías.

A partir de la búsqueda combinada en los tres componentes, se recuperaron 144 documentos. Luego de la consolidación de los resultados, la eliminación de los registros duplicados y de las versiones previas de GPC, se constituyó un listado de 87 documentos. De estos, 27 cumplieron los criterios de elegibilidad.

## Selección de GPC (n = 5) sobre la base de criterios de inclusión y exclusión

Dos miembros del ETI evaluaron cada documento de manera independiente con el fin de identificar aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. Los casos de disenso los resolvió un tercer evaluador.

De los 27 documentos, solo 5 cumplieron los criterios de inclusión; 22 fueron eliminados por las razones que se presentan en la tabla 4 (la suma total de los motivos de eliminación es mayor a 22 porque algunos documentos no cumplían más de un criterio).

**Tabla 4. Razones por las que se eliminaron 22 documentos (búsqueda GPC)**

Motivos de eliminación	Cantidad GPC
No localizable	1
No contiene recomendaciones explícitas	7
No contiene palabras claves que identifican a una GPC	7
Fecha de elaboración mayor a 5 años desde el 2012*	6
No es una GPC basada en la evidencia (no posee niveles de evidencia ni graduación de las recomendaciones)	19
Idioma distinto a inglés, español italiano, francés, portugués	2

Nota: (\*) fecha de inicio del proceso de adaptación

## Metodología de Búsqueda de RS

Se realizó la búsqueda en MEDLINE, en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y en Biblioteca Virtual de Salud /BVS (Tabla 5)

**Tabla 5. Metodología de búsqueda de RS**

Alcance	Institucion	Sigla	Estrategia búsqueda	Resultados	RS selecc.
Internacional	Medline	Pubmed	((“Retinopathy of Prematurity”[Mesh]) OR (“Retinopathy of Prematurity”)) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]))	208	17
Internacional	Tripdatabase	Trip	(“retinopathy of prematurity”) Filtro: revision sistemática	156	0
Internacional	Colaboración Cochrane	Cochrane Systematic Reviews	retinopathy AND (premature birth OR preterm OR premature delivery OR prematurity )	158	93
		DARE		11	7
Internacional (incluye Latinoamericana)	Biblioteca Virtual de Salud	BVS	“Retinopathy of Prematurity” OR “Retinopatía de la Prematuridad” OR “Retinopatía da Prematuridade”	44	0

## Selección de Fuentes de evidencia (GPC y RS)

**Tabla 6. Listado de GPC pertinentes**

Título	Organismo Elaborador
Retinopathy of prematurity. Prevention, screening and treatment guidelines (2009)	Comisión de Estándares de la Asociación Española de Perinatología (España)
Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity (2008)	British Association of Perinatal Medicine - Royal College of Paediatrics and Child Health (UK)
Best evidence statement (BEST). Screening for retinopathy of prematurity (ROP) (2007)	Agency for Healthcare and Research and Quality (USA)
Retinopathy of Prematurity in the National Neonatology Forum (2010)	National Neonatology Forum (India)
Detección, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro. MEXICO Secretaría de Salud, 2009.	MEXICO Secretaría de Salud, 2009.

## Evaluación de la calidad de las GPC pertinentes (n = 5)

Se evaluó la calidad de las 5 GPC pertinentes por medio del instrumento AGREE. Cada una de las guías fue evaluada por 2 observadores independientes, quienes tenían amplia experiencia en el uso del instrumento.

Sobre la base de los resultados de la evaluación y considerando al dominio “Rigor” como variable principal, se elaboró un ranking de GPC. Se decidió emplear como insumo del proceso de adaptación a la guía del Colegio Real del Reino Unido. Se resaltan aquellos dominios cuya evaluación superó el estándar establecido de 60%.

**Tabla 7. Resultados de la evaluación del AGREE de las GPC seleccionadas**

PUNTAJES ESTANDARIZADOS	ALCANCE Y OBJETIVOS	PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS	RIGOR EN LA ELABORACIÓN	CLARIDAD Y PRESENTACION	APLICABILIDAD	INDEPENDENCIA EDITORIAL
<b>Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity. Royal College (2009)</b>	69%	75%	60%	94%	63%	42%
Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. Conde y col. (2009) ESPAÑA	28%	14%	7%	61%	4%	0%
Screening for Retinopathy of Prematurity (ROP). Cincinnati (2008) USA	28%	14%	13%	64%	23%	0%
Evidence Based Clinical Practice Guidelines. National Neonatology Forum. India (2010). Retinopathy of Prematurity (pág. 253) INDIA	22%	11%	18%	44%	8%	13%
Detección, diagnóstico y tratamiento de la retinopatía del prematuro. MEXICO Secretaría de Salud, 2009.	89%	36%	41%	61%	17%	58%

Ref: Puntajes estandarizados:  ≥ 60%;  >30 % y < 60%;  ≤30%

## Selección de RS (n=118) sobre la base de criterios de inclusión y exclusión, criterios de pertinencia y calidad metodológica

Del resultado crudo total se obtuvieron 533 documentos, de los cuales se eliminaron repetidos, quedando 257 documentos únicos (se priorizó la selección de la fuente Cochrane en los duplicados con otras fuentes). De los mismos fueron elegibles 171 de los que quedaron 118. Por lo tanto 416 documentos fueron eliminados por las razones que se presentan en la tabla 8.

**Tabla 8. Razones por las que se eliminaron 416 documentos (de búsqueda RS)**

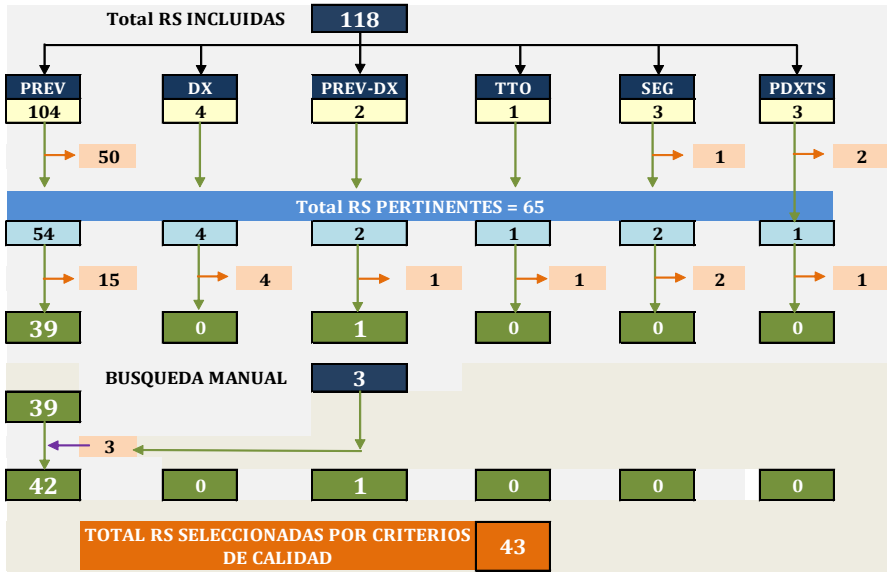
Motivos de eliminación	Cantidad Documentos
Repetidos	276
No elegibles	86
Sin texto completo disponible	7
Es un protocolo	1
Cumplimiento de CI	
No es una RS	21
No aborda aspectos clínicos de ROP	22
Ni es RS ni aborda ROP	3

Se verificó que ninguna de las RS estaban contempladas en las GPC seleccionadas. Metodólogos del ETI fueron distribuidos por pares y de manera independiente evaluaron cada documento con el fin de identificar aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y pertinencia.

De las RS altamente pertinentes seleccionadas (n=65), se obtuvieron documentos de texto completo cuya calidad fue evaluada por revisores mediante el instrumento del SIGN ya descrito y adjunto en material digital.

En el Gráfico1 se presentan los resultados del desglose efectuado hasta obtener 43 RS de alta calidad metodológica para ser incluidas en el proceso de adaptación de las recomendaciones.

**Gráfico 1: Resultados del proceso de selección de RS en base a evaluación de calidad**



**Tabla 9: Listado de RS seleccionadas por calidad**

ID RS	CITA
9	Tan A; Schulze A A; O'Donnell CPF; Davis PG Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2005
14	Segeer Nadine; Soll Roger, Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
18	Shah Prakeshkumar S; Kaufman DA, Antistaphylococcal immunoglobulins to prevent staphylococcal infection in very low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
30	Ho JJ; Subramaniam P; Henderson-Smart DJ; Davis Peter G. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2002
36	Morag Iris; Ohlsson Arne, Cycled light in the intensive care unit for preterm and low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
39	Soghier LM; Brion LP Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2006
45	Symington A J; Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2006

46	De Paoli AG; Davis PG; Faber B; Morley CJ, Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2008
58	Ohlsson A; Aher SM Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
61	Simmer K; Rao SC, Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2005
68	Ho J, J; Henderson-Smart DJ; Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2002
74	Aher SM; Ohlsson A Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
79	Smithers LG; Gibson RA; McPhee A; Makrides M, Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials (Structured abstract) SO: American Journal of Clinical Nutrition YR: 2008
82	Rabe H; Diaz-Rossello JL; Duley L; Dowswell T Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
83	Cools F; Henderson-Smart DJ; Offringa M; Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
97	Wilkinson D; Andersen C; O'Donnell CPF; De Paoli AG High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011

ID RS	CITA
98	Chen ML; Guo L; Smith LE; Dammann CE; Dammann O, High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis (Structured abstract) SO: Pediatrics YR: 2010
103	Ohlsson A; Shah SS, Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
105	Ohlsson Arne; Walia Rajneesh; Shah Sachin S, Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2010
112	Barrington KJ; Finer N Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2010
113	Shah SS; Ohlsson A; Halliday HL; Shah VS, Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
114	Shah SS; Ohlsson A; Halliday HL; Shah VS, Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
121	Sinclair John C; Bottino Marcela; Cowett Richard M, Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
131	Aher SM; Ohlsson A Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
137	Whyte Robin; Kirpalani Hareesh, Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
155	Soll R; Özek E Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
168	Pammi M; Abrams SA, Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
186	Pritchard MA; Flenady V; Woodgate PG, Preoxygenation for tracheal suctioning in intubated, ventilated newborn infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2001
191	Herrera CM.; Holberton JR; Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2007
197	Fowlie PW; Davis PG; McGuire W Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2010

213	Rojas-Reyes MX; Morley CJ; Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2012
220	Crowther CA; McKinlay CJD; Middleton P; Harding JE, Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
223	Askie L, M; Henderson-Smart DJ; Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2009
230	Darlow BA; Austin N Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2003

ID RS	CITA
235	Stevens Bonnie; Yamada Janet; Ohlsson A Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2010
238	Lloyd J; Askie LM; Smith J; Tarnow-Mordi WO. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2003
241	Malviya MN; Ohlsson A; Shah SS, Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2008
262	Darlow BA; Graham P J, Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2011
266	Brion LP; Bell EF; Raghuvveer TS, Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants SO: Cochrane Database of Systematic Reviews YR: 2003
316	Roberts D, Dalziel S Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
M1	Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub3
M2	Gould DJ, Moralejo D, Drey N, Chudleigh JH. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD005186. DOI: 10.1002/14651858.CD005186.pub3.
M3	Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub3





# **ANEXO METODÓLOGICO B**

---

Evaluación de la calidad de RS



# MANUAL PARA LA EVALUACION DE LA CALIDAD DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

## MÉTODO SIGN

Mario De Luca  
María Eugenia Esandi

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, BUENOS AIRES  
Instituto de Investigaciones Epidemiológicas

-2013-

## ¿Cómo y por qué evaluar la calidad de las Revisiones Sistemáticas?

Las revisiones sistemáticas (RS) constituyen un insumo clave para el proceso de adaptación de una guía de práctica clínica: no solo permiten actualizar las recomendaciones contenidas en la/s guía/s fuente seleccionadas sino también, formular nuevas recomendaciones a partir de los resultados de la revisión.

Las RS cuya calidad se evalúa son aquellas que cumplen los criterios de inclusión y son pertinentes al alcance de la GPC en desarrollo. Las RS que cumplen estos criterios, pero han sido incluidas como fuente de evidencia en la guía seleccionada para la adaptación no se evalúan.<sup>a</sup>

**Solo se incluirán en el proceso de adaptación aquellas RS que cumplan con los criterios de calidad establecidos (RS de elevada calidad y de calidad aceptable).**

En el marco de este proceso de adaptación, se empleara la metodología e instrumentos propuestos por el **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**.

### **EVALUACION DE LAS RS: INSTRUMENTO DEL “SIGN”**

La valoración global de la calidad de la RS se realizará en forma cuantitativa y cualitativa.

**Evaluación Cuantitativa:** Se realiza y consigna en la **SECCION 1** del instrumento. Los resultados de esta evaluación se emplearan para definir si la RS cumple o no los criterios de calidad suficientes para ser incluida en el proceso de adaptación.

**Evaluación Cualitativa:** Se desarrolla en la **SECCION 2**. Sus resultados se emplean para profundizar sobre aspectos de la RS que afectan o no su calidad. En esta sección se consignan también las observaciones de los evaluadores que mejoren la interpretación y pertinencia de las conclusiones de la RS.

### **SECCION 1**

Para la evaluación de la calidad de la RS, los evaluadores analizan 5 Criterios relacionados con la metodología con la que se realizó la RS:

a) Se considera que la calidad de estas RS ha sido ya evaluada por el grupo que desarrollo la GPC empleada como insumo de la adaptación.

1.1. La RS responde a una cuestión clara y bien enfocada.

1.2. La búsqueda de la literatura es lo suficientemente rigurosa como para identificar todos los estudios relevantes

1.3. Valoración de la metodología empleada para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la RS.

1.4. Valoración de la metodología empleada para el análisis y síntesis de los resultados de los estudios incluidos.

1.5. Valoración de la metodología de análisis de la heterogeneidad.

A nivel de cada Criterio se explicitan **aspectos** específicos que los conforman y que representan atributos de calidad esenciales a valorar (ver *Preguntas Orientadoras* luego)

El grado de cumplimiento de cada uno de estos criterios, se evalúa por medio de una escala de 6 puntos (1 menor puntaje posible-6 mayor puntaje posible).

**Tabla de Ponderación de Criterios de Calidad metodológica de la RS (adaptada de SIGN)**

NIVEL DE DESARROLLO DEL CRITERIO	DEFINICION	PUNTAJE
Excelente desarrollo	Cumple EN FORMA SUPERADORA (en mayor medida que lo requerido) todos los aspectos considerados por el criterio	6
Muy buen desarrollo	Cumple EN FORMA COMPLETA la totalidad de los aspectos considerados en el criterio	5
Aceptable desarrollo	Cumple EN FORMA PARCIAL PERO ACEPTABLE con la totalidad o mayoría de los aspectos considerados en el criterio	4
Insuficiente desarrollo	Cumple en forma TOTAL O PARCIAL PERO INSUFICIENTE la totalidad o mayoría de los aspectos considerados en el criterio	3
Inadecuado desarrollo	Si bien se reporta información en alguno o en la totalidad de los aspectos considerados en el criterio, no es posible interpretar de forma adecuada y consistente su cumplimiento (información confusa, deficiente, inapropiada, contradictoria, etc.)	2
Sin desarrollo	No existe información disponible para la valoración de los aspectos contemplados en el criterio	1

## ¿Cómo establecer el puntaje de cada criterio?

Preguntas Orientadoras: El instrumento incluye una serie de preguntas relacionadas con los diferentes aspectos que conforman cada criterio y que orientan al evaluador al momento de valorar si la RS cumple o no con el criterio y asignar el puntaje.

Para definir el puntaje final de cada criterio, el evaluador considerara:

1. En qué medida se cumple cada una de las preguntas orientadoras sobre los aspectos del correspondiente criterio (*Grado de cumplimiento de las preguntas orientadoras del criterio*)
2. La cantidad de preguntas orientadoras (aspectos) que cumple la revisión (*Cantidad de preguntas del criterio que se responden satisfactoriamente*).

Es importante tener en cuenta que estas preguntas tienen un **carácter solo orientador**. Buscan explicitar aquellos aspectos de la metodología que deben ser considerados al momento de valorar el criterio, pero no agotan en si la valoración subjetiva final del juicio crítico e interpretativo del evaluador al asignar la ponderación correspondiente a cada criterio evaluado. Esto es, no operan como una “Receta de Cocina”.

## Instrumento de Evaluación de Calidad metodológica de RS (Adaptado de SIGN)

SECCION I - Evaluación CUANTITATIVA de la RS			
CRITERIO	ASPECTOS A VALORAR	ESCALA	
1.1	<p><b>La revisión se centra en una cuestión clara, apropiada y bien enfocada.</b></p> <p>Preguntas orientadoras</p> <p>¿Se incluye un resumen bien estructurado?</p> <p>¿Los criterios de inclusión/exclusión están bien definidos?</p>	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollado Inadecuado	
		Sin desarrollo	
1.2	<p><b>La búsqueda de la literatura es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes.</b></p> <p>Preguntas orientadoras</p> <p>¿Qué bases de datos se usan?</p> <p>¿Hay algún tipo de restricción en la búsqueda de información?</p> <p>Temporal Estado de la Publicación Idioma</p>	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollado Inadecuado	
		Sin desarrollo	
1.3	<p><b>Se evalúa la calidad de los estudios</b></p> <p>Preguntas orientadoras</p> <p>¿Qué criterios se establecen?</p> <p>¿Se hace un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la calidad de los estudios?</p>	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollado Inadecuado	
		Sin desarrollo	
CRITERIO	ASPECTOS A VALORAR	ESCALA	
1.4	<p><b>Se incluye una descripción de la metodología seguida.</b></p> <p>Preguntas orientadoras</p> <p>¿Se describe el proceso de extracción de datos?</p> <p>¿Cómo se realiza?</p> <p>¿Qué datos se extraen?</p> <p>¿Se describen las medidas del efecto?</p> <p>¿Cómo se combinan los resultados?</p> <p>¿Cómo se evalúa la heterogeneidad?</p> <p>¿Se valora el efecto del sesgo de publicación?</p>	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollado Inadecuado	
		Sin desarrollo	
1.5	<p><b>Existen suficientes similitudes entre los estudios seleccionados como para hacer razonable la combinación de los mismos.</b></p> <p>Preguntas orientadoras</p> <p>¿Queda claro qué estudios se han incluido y cuáles se han excluido (y las razones para hacerlo)?</p> <p>¿Se describen los estudios incluidos en la revisión?</p> <p>¿Los estudios son suficientemente semejantes como para combinarlos?</p> <p>¿Se ofrecen los datos suficientes para poder calcular el tamaño del efecto?</p>	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollado Inadecuado	
		Sin desarrollo	

SECCION II - Evaluación CUALITATIVA de la RS		
2.1	¿En qué medida se minimiza el sesgo (++)/+/--)?	
2.2	En caso de + o de -, ¿en qué medida afectan las fuentes de sesgo a los resultados de la revisión?	

## Información aclaratoria para la valoración de cada criterio

### CRITERIO 1.1:

#### EL ESTUDIO RESPONDE A UNA CUESTION CLARA Y BIEN ENFOCADA

1.1	<b>La revisión se centra en una cuestión clara, apropiada y bien enfocada.</b>  Preguntas orientadoras ¿Se incluye un resumen bien estructurado? ¿Los criterios de inclusión/exclusión están bien definidos?	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollado Inadecuado	
		Sin desarrollo	

**Aclaración:** A menos que se aborde una pregunta clara y bien definida y esto se exprese en el reporte de la revisión, será difícil evaluar cuan adecuadamente se cumplen los objetivos o cuan relevante es la pregunta.

Ésta se encuentra generalmente en el título, en el resumen o al finalizar la introducción, antes de la sección de métodos, en forma de objetivo enunciado a partir de la pregunta que se trata de responder sobre la base de las conclusiones alcanzadas.

Es importante, que los criterios de selección sean claros y concisos, a la hora de minimizar los sesgos en una revisión sistemática o meta-análisis. Por tanto, debe estar descrito con claridad el tipo de población, la intervención, los resultados medidos, y el diseño del estudio.

### CRITERIO 1.2

#### LA BÚSQUEDA DE LA LITERATURA ES LO SUFICIENTEMENTE RIGUROSA COMO PARA IDENTIFICAR TODOS LOS ESTUDIOS RELEVANTES

1.2	<b>La búsqueda de la literatura es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes.</b>  Preguntas orientadoras ¿Qué bases de datos se usaron? ¿Hay algún tipo de restricción en la búsqueda de información? Temporal    Estado de la Publicación    Idioma	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Aceptable desarrollo	
		Insuficiente desarrollo	
		Inadecuado desarrollado	
		Sin desarrollo	

**Aclaración:** La revisión sistemática ideal sería la que incluyese todos los artículos relevantes que respondiesen a la pregunta primaria.



Una RS basada en una búsqueda limitada, por ejemplo solo en Medline y que no incluya otras bases relevantes genéricas o específicas del tópico de interés puede sesgar la selección inicial de estudios.

Debería estar claramente especificado, el periodo de selección de los estudios, si hubo o no restricción de idiomas, y si se incluyeron en el estudio los trabajos publicados y no publicados con escasa restricción en la etapa de elegibilidad en base a la selección por título y resumen. Esto significa valorar la comprensividad de la búsqueda, que permite no “perder” artículos que serán luego filtrados en la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión estrictos.

En cuanto a la exhaustividad, comprende extender la búsqueda a fuentes no indexadas (literatura gris), la búsqueda manual en revistas científicas y sitios de la Web relevantes para el tema en cuestión (como sociedades científicas y entidades académicas) así como la inclusión de la revisión de las citas de estudios hallados y la consulta con autores y expertos (búsqueda en “bola de nieve”) incrementa la validez.

### CRITERIO 1.3

1.3	<b>Se evalúa la calidad de los estudios</b>  Preguntas orientadoras ¿Qué criterios se establecen? ¿Se hace un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta la calidad de los estudios?	Excelente desarrollo	
		Muy Bien desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollado Inadecuado	
		Sin desarrollo	

### SE EVALÚA LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

**Aclaración:** Una revisión sistemática bien realizada debe incluir criterios claros para evaluar si los estudios individuales son metodológicamente apropiados y así sustentar la decisión de incluirlos o no.

Esta pregunta es fácil de contestar y la información se encuentra, generalmente, en el apartado del “método”. Algunos autores utilizan el término de calidad, otros el de validez o rigurosidad, pero si el evaluador no encuentra ninguna descripción sobre la consideración de alguno de esos aspectos (calidad, validez o rigor), debería concluir que los autores no valoraron la calidad individual de los trabajos y en este caso debería buscar si los autores dan alguna razón para ello.

Si la revisión contiene claramente información que confirma que hubo una valoración de la calidad de los estudios, el siguiente paso para el evaluador será buscar la descripción del método o métodos utilizados en la valoración y ver si existe la información suficiente que le permita ver cómo fueron valorados.

Esta descripción puede expresarse con el reporte del instrumento empleado para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

El siguiente paso sería ver cómo han utilizado los revisores esta valoración y si ésta fue hecha por más de un revisor de manera independiente.

En las RS, los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios, pueden ser empleados al menos de cinco maneras diferentes:

La exclusión/inclusión de los estudios: los estudios de baja calidad no se incluyen en la RS. Generalmente, estas valoraciones de calidad están tabuladas, lo cual es de gran ayuda a la hora de decidir la inclusión o exclusión de estudios, quedando excluidos los que no alcanzan una valoración mínima.  
 Realizar análisis de sensibilidad: se analiza si se modifican y como se modifican los resultados de la RS incluyendo estudios de diferente calidad.

Representar gráficamente los resultados de los estudios en relación a su calidad.  
 Ponderar los estudios de acuerdo a su calidad

Realizar meta-análisis acumulativos o megameta-análisis: utilizar los datos de varios meta-análisis para hacer uno posterior, utilizando la valoración de la calidad de los trabajos incluidos como el factor que define la secuencia de inclusión de los meta-análisis.

**CRITERIO 1.4.**

**SE INCLUYE UNA DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA SEGUIDA.**

1-4	<b>Se incluye una descripción de la metodología seguida.</b>  Preguntas orientadoras ¿Se describe el proceso de extracción de datos? ¿Cómo se realiza? ¿Qué datos se extraen? ¿Se describen las medidas del efecto? ¿Cómo se combinan los resultados? ¿Cómo se evalúa la heterogeneidad? ¿Se valora el efecto del sesgo de publicación?	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo insuficiente	
		Desarrollo inadecuado	
		Sin desarrollo	

**Aclaración:** Un elemento distintivo clave de las revisiones sistemáticas es la descripción y aplicación de un proceso metodológico explícito, transparente y reproducible. Esto debe incluir la definición de los datos a extraer, el incremento de la confiabilidad a partir de la revisión por pares independientes y la forma de resolución de las discrepancias

Al momento de realizar la síntesis de la evidencia extraída, la misma puede ser cualitativa, cuando la información sintetizada hace referencia a las características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática y por tanto no es generada por técnicas estadísticas. Es decir, no se estima una medida sumaria del efecto de la intervención.

Las características generales de los estudios que se consideran son, por ejemplo, las características de los pacientes (sexo y edad) y características de la intervención (dosis, frecuencia de administración) o bien otras características del estudio tales como año de publicación o calidad metodológica. Estos datos cualitativos dan al lector bastante información global acerca de los trabajos incluidos y si las características de los mismos, son aplicables a su población de pacientes o no. Con los datos cualitativos se puede saber también si los estudios tienen o no homogeneidad clínica, lo cual es siempre importante para valorar su validez.

En cambio, se realiza un meta-análisis cuando la síntesis de los resultados de los estudios primarios se realiza de manera cuantitativa. En este caso se produce un resultado de dos o más estudios incluidos en una revisión sistemática, los que se combinan estadísticamente para dar una estimación global.

El evaluador debe buscar en el texto de la RS, si el autor justifica la realización de esta síntesis cuantitativa, si reporta la metodología analítica empleada y las medidas que ha empleado para expresar el efecto de la intervención (OddsRatio, Riesgo Relativo, Diferencia de Riesgos, etc., cuando la variable de resultado se mide en una escala categórica dicotómica o bien medias ponderadas, estadísticas o diferencia de medias, en el caso de que se mida en una escala numérica continua). Esto condicionará el método estadístico apropiado para obtener una estimación cuantitativa global como es el Numero Necesario a Tratar (NNT) o Diagnosticar (NND).

Aunque el evaluador no debe esperar la misma magnitud del efecto en todos los estudios, tendrá más confianza en los resultados de una revisión si los resultados de los estudios individuales son cualitativamente similares; es decir, que todos muestren un efecto positivo o todos muestren un efecto negativo. Esto es fácil de ver gráficamente con los gráficos (Forest-Plot), el que también permite la comparación de los estudios individuales con la medida sumaria calculada.

Si se puede demostrar la homogeneidad estadística de los datos, con los estudios de heterogeneidad o bien está clara la homogeneidad clínica de los mismos, cabe esperar que las diferencias de los resultados, entre los distintos estudios incluidos para la revisión, sean fruto solo del azar. Hay casos en que los autores intentan explicar estas diferencias: en este caso, el evaluador deberá juzgar si estas explicaciones son o no satisfactorias y creíbles.

También deben explicitarse la consideración del sesgo de publicación potencial (en forma descriptiva y grafica, como la presentación del Funnel-Plot) y si fue valorado mediante un análisis de sensibilidad o similar.

## CRITERIO 1.5

### EXISTEN SUFICIENTES SIMILITUDES ENTRE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS COMO PARA HACER RAZONABLE LA COMBINACIÓN DE LOS MISMOS

1.5	<b>Existen suficientes similitudes entre los estudios seleccionados como para hacer razonable la combinación de los mismos.</b>  Preguntas orientadoras ¿Queda claro qué estudios se han incluido y cuáles se han excluido (y las razones para hacerlo)? ¿Se describen los estudios incluidos en la revisión? ¿Los estudios son suficientemente semejantes como para combinarlos? ¿Se ofrecen los datos suficientes para poder calcular el tamaño del efecto?	Excelente desarrollo	
		Muy Buen desarrollo	
		Desarrollo Aceptable	
		Desarrollo Insuficiente	
		Desarrollado Inadecuado	
		Sin desarrollo	

**Aclaración:** Los estudios cubiertos por una RS deben ser seleccionados utilizando criterios de inclusión claros. Estos criterios deben incluir, sea de manera implícita o explícita, la cuestión acerca de si los estudios seleccionados son legítimamente comparables. Debería poder aseverarse claramente, por ejemplo, que la población cubierta por los estudios es comparable, que los métodos empleados por los investigadores son similares, que las medidas de resultado son también comparables y que la variabilidad de la magnitud de los efectos entre los estudios no supera a la que sería esperada solo debido al azar.

## SECCION 2

### EVALUACION CUALITATIVA

Se relaciona con la evaluación global de la revisión

#### Pregunta 2.1

2.1	¿En qué medida se minimiza el sesgo (++)/+/(-)?	1++, 1+ o 1-
-----	---	--------------

**Aclaración:** Se debe valorar la calidad metodológica del estudio, basado en las ponderaciones efectuadas en la Sección 1 (los 5 Criterios), empleando la siguiente ponderación:

++ Todos o la mayoría de los Criterios han sido cumplidos (es decir, que han sido valorados con un puntaje >3).

En los casos en los que esto no fuera así, se considera que las conclusiones de la revisión NO se alteran en forma significativa.

+ Algunos de los Criterios se han cumplido (es decir, que han sido valorados con un puntaje >3).

Aquellos Criterios incumplidos es improbable que alteren las conclusiones (valorar según el Criterio incumplido y que su ponderación este entre 1 y 3)

- Pocos o ninguno de los Criterios se ha cumplido (es decir, que han sido valorados con un puntaje >3).

Se considera que es probable o muy probable que sean afectadas las conclusiones de la revisión.

La ponderación del criterio 2.1 será asignada para definir el nivel de evidencia según calidad:

1++, 1+ o 1-, de mayor a menor validez interna de la revisión

## Pregunta 2.2

2.2	En caso de + o de -, ¿en qué medida afectan las fuentes de sesgo a los resultados de la revisión?	Comentario del Evaluador
-----	---	--------------------------

**Aclaración:** Se resumen las conclusiones de los autores y se agregan comentarios del evaluador acerca de su valoración del estudio y la pertinencia del mismo con su propia cuestión

¿Cómo se define si se incluye o no una RS?

### **Esto puede variar de acuerdo a cada proyecto de elaboración de GPC. Aque presentamos un algoritmo habitual**

De acuerdo al puntaje global obtenido por la RS (suma de los puntajes de los criterios individuales 1.1. a 1.5), las RS se clasifican en:

RS Muy Recomendadas (Elevada Calidad): RS que tengan la totalidad de los 5 Criterios ponderados con mas de 4 puntos, lo que significa un score de 25/30 o mas

RS Recomendadas (Calidad Aceptable): RS que tengan al menos 3 de los 5 items ponderados con mas de 4 puntos y de los dos restantes con mas de 3 puntos, lo que significa un score de 23/30 o mas

RS no recomendadas: RS que no reúnen los criterios anteriores.

En general, tanto las RS recomendadas como muy recomendadas se emplean como insumos de la adaptación.

Fuentes empleadas para la elaboración de este documento:

Sitio Web del Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en:  
<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

[http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136630-capitulo\\_11.pdf](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136630-capitulo_11.pdf).

Fuensanta Meseguer Guaita



# ANEXO 1

---

Valoración de la calidad de la evidencia.

PC 1.1. Prevención de Efectos adversos de la prematurez



**Tabla 1. Efecto del uso de dosis repetidas de corticoides en la incidencia de ROP (PC 1.1.b)**

Cita: Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. C D003935. DOI:10.1002/14651858.C D003935.pub3

<b>Resultado: INCIDENCIA DE ROP</b>						
<b>Diseño</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Ausencia de direccionalidad</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Otras consideraciones</b>	<b>Importancia del resultado</b>
7 Ensayos randomizados	No	No	No	No	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (uso de dosis repetidas de corticoides prenatales)</b>		<b>Control (curso único de corticoides)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
140/2446 (5,7%)		137/2437 (5,6%)	RR 1,02 (0,81 a 1,28)	1 caso más de ROP cada 1000 pacientes (rango: 11 casos menos a 16 casos más)		⊕⊕⊕⊕ ALTA

**Tabla 2. Efecto de distintos regímenes de corticoides en la incidencia de ROP (PC 1.1.b)**

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

Resultado: INCIDENCIA DE ROP						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	Serío <sup>1</sup>	No se reportan medidas de heterogeneidad	No	Serío <sup>2</sup>	No se reporta incidencia de ROP en estudios individuales	
<b>Pacientes (uso de dosis repetidas de corticoides prenatales)</b>		<b>Control (curso único de corticoides)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b> ⊕⊕○○
No se reporta		No se reporta	0.93 (0.59-1.47)			BAJA

**Nota: 1.** Uno de los dos estudios incluidos (Chen 2005), no reporta el método empleado para ocultar la asignación de los RN a cada grupo de estudio. En el otro estudio, se reporta claramente (Elimian 2007); **2.** Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

**Tabla 3. Efecto del uso de SURFACTANTE (profiláctico vs. selectivo) en la incidencia de ROP (1.1.c)**

Cita: Rojas-Reyes M X, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11,

Resultado: INCIDENCIA DE ROP cualquier estadio						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
7 Ensayos randomizados	No	Seria <sup>1</sup>	No	Serio <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (uso profiláctico de surfactante)</b>		<b>Control (uso selectivo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
191/1691		196/1710	1,01 (0,85-1,2)	1 ROP más cada 1000 RN (rango: 17 menos a 23 más)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (2 o más)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
5 Ensayos randomizados	No	No	No	Seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (uso profiláctico de surfactante)</b>		<b>Control (uso selectivo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
85/1354(5,7%)		93/1384(5,6%)	RR 0,97 (0,73 a 1,28)	2 caso menos de ROP cada 1000 pacientes (rango: 18 casos menos a 19 casos mas)		⊕⊕⊕○ MODERADA

**Nota: 1.** Presencia de heterogeneidad moderada (I<sup>2</sup>=66%), que se mantiene cuando se realiza el análisis por subgrupos según estudios previos a la implementación de CPAP (I<sup>2</sup> = 66%) o posteriores (I<sup>2</sup> = 42%); 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

**Tabla 4. Efecto del uso de indometacina para profilaxis de DAP en la incidencia de ROP**

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

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
5 Ensayos randomizados	No <sup>1</sup>	No	No presente	Seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (uso de indometacina profiláctica)</b>		<b>Control (placebo o no uso)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
391/784 (50%)		385/787 (49%)	1,02 (0,92-1,12)	10 casos más de ROP cada 1000 RN (rango: 39 casos menos a 59 casos mas)		⊕⊕⊕○ MODERADA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 O MAS).						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 ensayos randomizados	No <sup>1</sup>	No	No	Muy seria <sup>3</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (uso indometacina profiláctica endovenosa)</b>		<b>Control (uso selectivo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
22/142 (15,5%)		13/147 (8,8%)	1,75 (0,92-3,34)	66 ROP más cada 1000 RN (rango: 7 menos a 207 mas)		⊕⊕○○ BAJA

**Nota: 1.** Bajo riesgo de sesgo: los ECR son de buena calidad; sin embargo, el resultado de la RS depende mayoritariamente de uno de los ECR (TIPP 2001), cuyo peso relativo en la estimación del efecto global es cercano al 80%. Se trata de un estudio de adecuada calidad metodológica, con bajo riesgo de sesgo; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto; 3. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

**Tabla 5. Efecto del uso de ibuprofeno para profilaxis del DAP en la incidencia de ROP**

Resultado: INCIDENCIA DE ROP (CUALQUIER ESTADIO)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 ensayos randomizados	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No	Muy seria <sup>3</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (uso ibuprofeno)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
49/168 (29%)		48/165 (29%)	1,02 (0,73-1,41)	6 ROP más cada 1000 RN (rango: 79 menos a 119 mas).		MUY BAJA

**Notas:**1. Riesgo de sesgo: serio. En los 4 ensayos, no se describe cómo se generó la secuencia aleatoria. En dos de ellos, no queda claro si se ocultó o no a los profesionales la asignación de los recién nacidos a los grupos de estudio y control. En uno de ellos, no hubo cegamiento de la intervención; 2. Inconsistencia seria: a pesar de que la p es mayor a 0,05, queda la duda si es que no hay heterogeneidad o que la cantidad de estudios fue insuficiente para detectarla. Si bien el IC cruza en los 4 estudios la línea de "ausencia de efecto", los estimadores puntuales son discordantes (algunos a favor de la intervención, otros en contra). 3. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

**Tabla 6. Efecto del uso de ibuprofeno vs. placebo para tratamiento del DAP en la incidencia de ROP**

Cita: Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub2

<b>Resultado: INCIDENCIA DE ROPCUALQUIER ESTADIO</b>						
<b>Diseño</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Ausencia de direccionalidad</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Otras consideraciones</b>	<b>Importancia del resultado</b>
1 ensayo randomizado	No	No	No	MUY seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (tratamiento ibuprofeno)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
40/65 (61,5%)		33/64 (51,6%)	1,19 (0,88 – 1,62)	98 casos de ROP más por cada 1000 RN (rango: 62 menos a 320 más)		⊕⊕○○ BAJA
<b>Resultado: INCIDENCIA DE ROPSEVERA (ESTADIO 3 ó 4)</b>						
<b>Diseño</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Ausencia de direccionalidad</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Otras consideraciones</b>	<b>Importancia del resultado</b>
1 ensayo randomizado	No	No	No	MUY seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (tratamiento ibuprofeno)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
6/65 (9%)		5/64 (8%)	1,18 (0,38-3,68)	14 casos de ROP más cada 1000 RN (rango: 48 menos a 209 más)		⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE ROP PLUS						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 ensayo randomizado	No	No	No	MUY seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (tratamiento ibuprofeno)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
4/65 (6%)		3/64 (8%)	1,31 (0,38-3,68)	15 casos de ROP más cada 1000 RN (rango: 32 menos a 217más)		⊕⊕○○ BAJA

**Nota: 1.** Imprecisión muy seria: Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

**Tabla 7. Efecto del uso de ibuprofeno vs. indometacina para tratamiento del DAP en la incidencia de ROP**

Cita: Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub2

Resultado: INCIDENCIA DE ROP						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
5 ensayos randomizados	Serio <sup>1</sup>	No	No	Muy seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (Tratamiento ibuprofeno)</b>		<b>Control (tratamiento indometacina)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
23/120 (19%)		26/117 (22%)	0,86 (0,54-1,38)	31 casos menos de ROP cada 1000 RN (rango: 102 menos a 84 más)		MUY BAJA

**Nota: 1.** En los 5 ensayos incluidos, salvo Van Overmeire y col. no puede determinarse si hubo o no ocultamiento de la asignación a los grupos de estudio y control. El método de generación de la secuencia aleatoria no se describe, salvo en Chotigeat y col. ; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.



**Tabla 8. Efecto del uso de cursos cortos vs. largos de indometacina para tratamiento del DAP en la incidencia de ROP**

Cita: Herrera CM, Holberton JR, Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD003480. DOI: 10.1002/14651858.CD003480.pub1

Resultado: INCIDENCIA DE ROP						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 ensayos randomizados	No	No	No	Muy seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (Tratamiento ibuprofeno)</b>		<b>Control (tratamiento indometacina)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
29/121 (16%)		18/119 (15%)	1,04 (0,57-1,88)	6 casos más de ROP cada 1000 RN (rango: 65 menos a 133 mas)		⊕○○○ MUY BAJA

**Nota: 1.** Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

**Tabla 9. Efecto del uso del tratamiento médico del DAP vs. quirúrgico en la incidencia de ROP**

Cita: Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003951. DOI: 10.1002/14651858.CD003951.pub3

<b>Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (GRADO 3 o 4)</b>						
<b>Diseño</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Ausencia de direccionalidad</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Otras consideraciones</b>	<b>Importancia del resultado</b>
1 ensayo randomizado	No	No	Seria <sup>1</sup>	Muy seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (Tratamiento ibuprofeno)</b>		<b>Control (tratamiento indometacina)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
29/121 (16%)		18/119 (15%)	1,04 (0,57-1,88)	6 casos más de ROP cada 1000 RN (rango: 65 menos a 133 más)		⊕○○○ MUY BAJA

**Nota: 1.** El estudio es de 1983 y su aplicabilidad en el contexto actual puede estar limitada por las modificaciones en la práctica asistencial neonatal; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

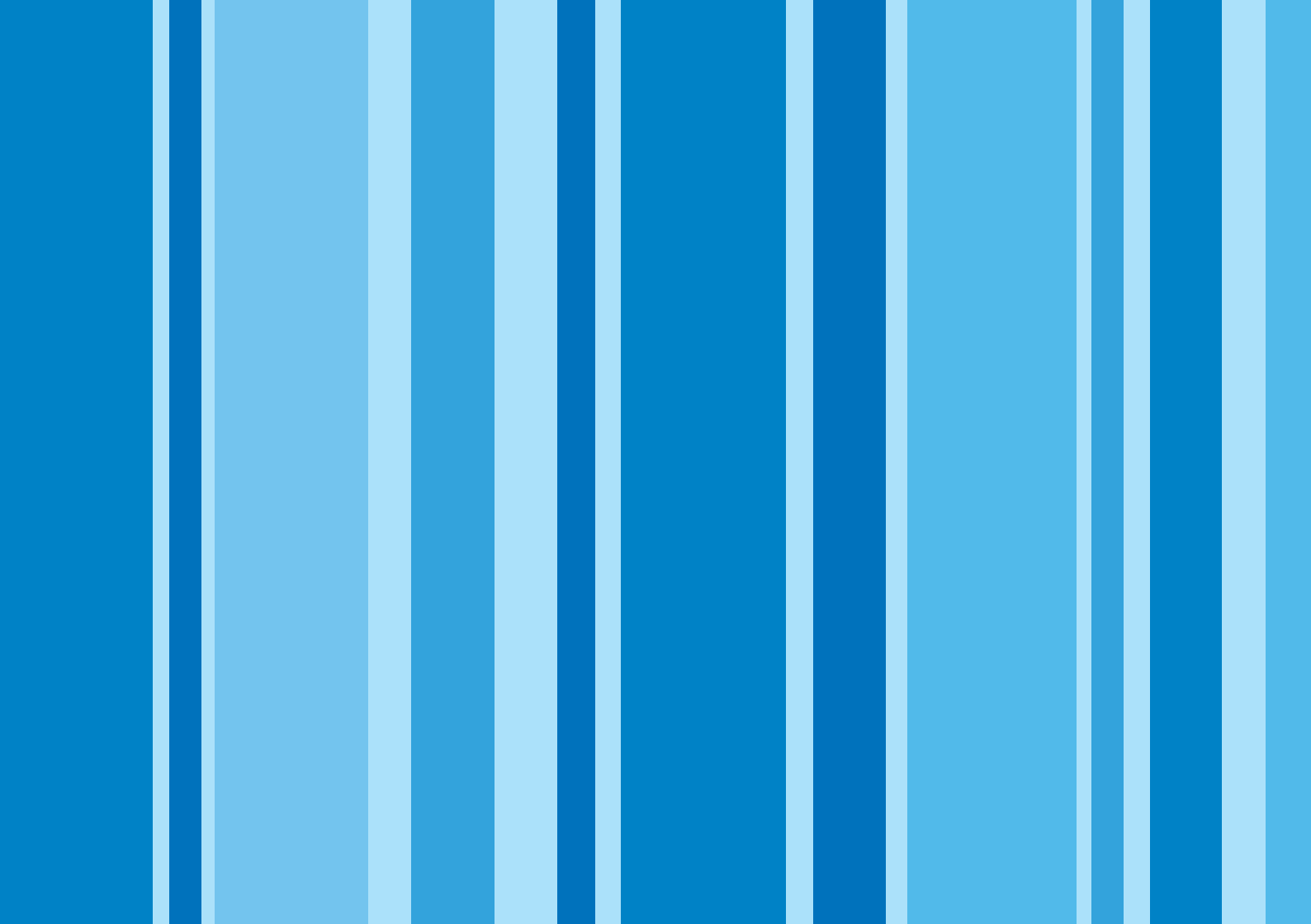
**Tabla 10. Efecto de la administración de Vitamina E en la incidencia de ROP**

Cita: Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003665. DOI: 10.1002/14651858.CD003665.pub4

Resultado: INCIDENCIA DE ROP DE CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
7 ensayos randomizados	Seria <sup>1</sup>	No	No	Seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (vitamina E)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
144/662 (21.8%)		164/680 (24%)	0,90 (0,75-1,09)	24 casos menos de ROP (rango: 60 menos a 22 más)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 O MAS)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
6 ensayos randomizados	Seria <sup>1</sup>	No	No	Seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (Vitamina E)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
20/767 (2.6%)		29/6798 (3.6%)	0,72 (0,41-1,25)	10 casos menos de ROP (rango: 21 menos a 9 más)		⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE CEGUERA						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 ensayos randomizados	No <sup>3</sup>	No	No	No <sup>4</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (vitamina E)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
3/231 (1.3%)		13/236 (5.5%)	0,29 (0,10-0,88)	39 casos menos de ROP cada 1000 RN (rango: 7 casos menos a 50 casos menos)		⊕⊕⊕⊕ ALTA

**Nota: 1.** Riesgo de sesgo: serio. En seis de los siete estudios no se describe cómo se generó la secuencia aleatoria y en tres, si se ocultó o no la asignación a los grupos de tratamiento y control; en otros 3 estudios no se ocultó la intervención o la evaluación de los resultados; los dos ensayos que cumplen con los criterios de randomización, ocultamiento y ceguera (Phelps y Zipursky), tuvieron dificultades para alcanzar un seguimiento completo (casi 20% de los RN no pudieron ser examinados). **2.** Imprecisión: serio. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos, es altamente probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto; **3.** Riesgo de sesgo: No. Para valorar este resultado, se incluyen 4 estudios de adecuada calidad metodológica; **4.** Si bien la cantidad de pacientes es reducida, teniendo en cuenta la incidencia en ambos grupos, el tamaño muestral óptimo estaría en este estudio cercano a 300 RN.



# ANEXO 2

---

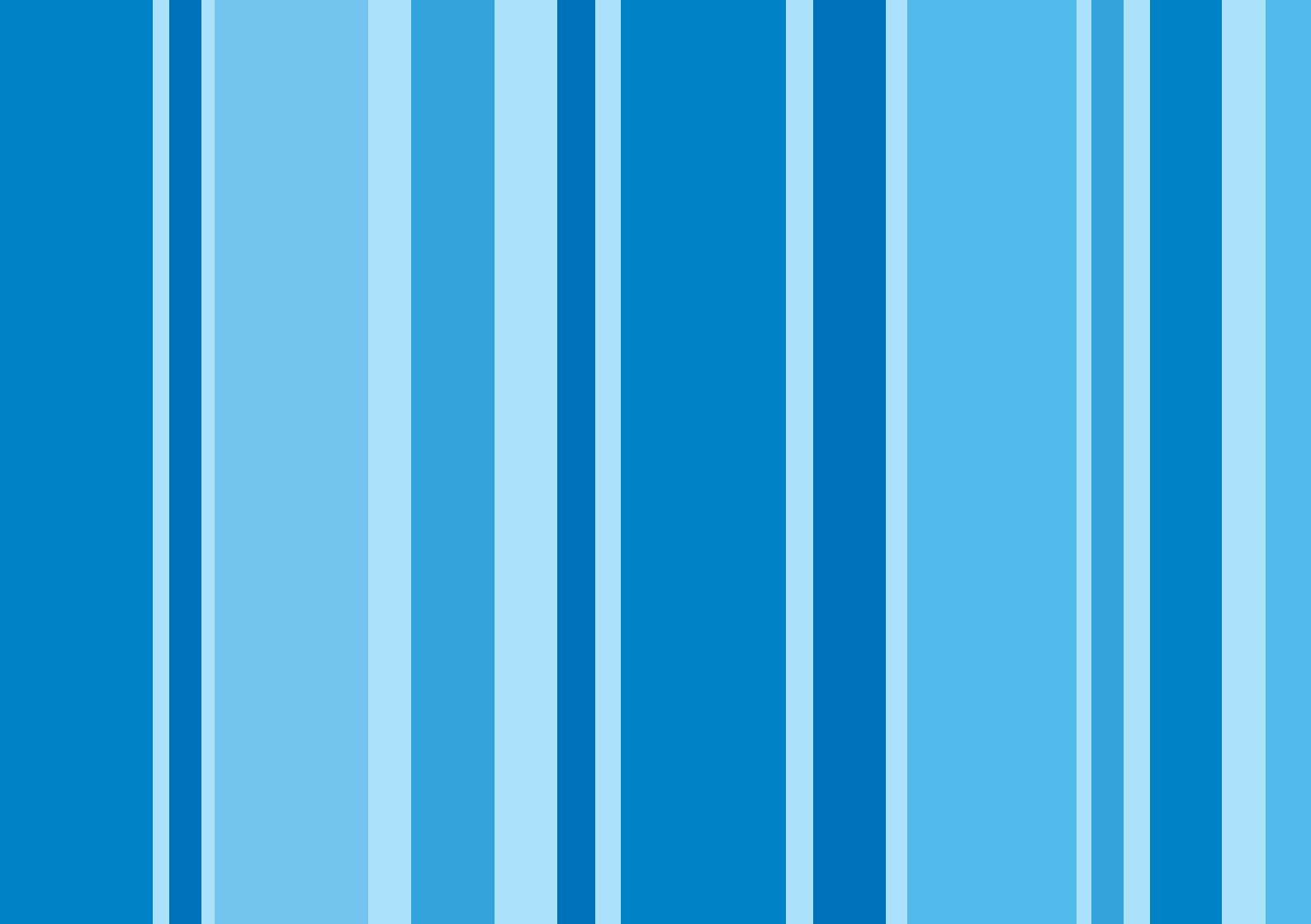
PC 1.2. Prevención de infecciones:  
valoración de la calidad de la evidencia

**Tabla 1. Efecto de la lactoferrina oral en la incidencia de ROP (PC 1.2.a.5)**

Cita: Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. C D007137. DOI: 10.1002/14651858.C D007137.pub5

Resultado: INCIDENCIA DE ROPUMBAL						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	No	No	Muy serio <sup>1</sup>	No	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (Lactoferrina oral)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
6/153 (3,9%)		19/168 (11,3%)	0,35 (0,14-0,85)	74 casos menos de ROP cada 1000 RN (17 menos a 97 menos)		⊕⊕○○ BAJA

**Nota: 1.** Existe diferencias de contexto importantes entre el ámbito en el que se realiza el estudio y el contexto local (falta de disponibilidad de la lactoferrina administrada de manera exógena).





# ANEXO 3

---

PC 1.3. Prevención del RCEU: valoración de la calidad de la evidencia

**Tabla 1. Efecto de la introducción temprana de lípidos en RN con alimentación parenteral en la incidencia de ROP**

Cita: Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD005256. DOI: 10.1002/14651858.CD005256.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP DE CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 Ensayos randomizados	No	No	No	Muy seria <sup>1</sup>	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (Introducción temprana de lípidos)</b>		<b>Control (sin introducción)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
42/106 (39,6%)		38/98 (38,8%)	RR 1,02 (0,74 a 1,41)	8 caso más de ROP cada 1000 pacientes (rango: 101casos menos a 159 casos mas)		⊕⊕○○ BAJA

**Nota: 1.** Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

**Tabla 2. Efecto de la suplementación con cisteína en RN con alimentación parenteral en la incidencia de ROP**

Cita: Soghier LM, Brion LP. Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD004869. DOI: 10.1002/14651858.CD004869.pub4

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	No	No	No	Muy seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (agregado cisteína en RN que reciben alimentación que contiene cisteína)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
72/161 (44,7%)		86/171 (50,3%)	0,89 (0,71-1,12)	55 casos menos de ROP cada 1000 RN (146menos a 60mas)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	No	No	No	Muy seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes agregado cisteína en RN que reciben alimentación que contiene cisteína)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
20/161 (12,4%)		20/171 (11,7%)	0,89 (0,71-1,12)	55 casos mas de ROP cada 1000 RN (48 menos a 105 mas)		⊕⊕○○ BAJA

**Nota: 1.**Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.

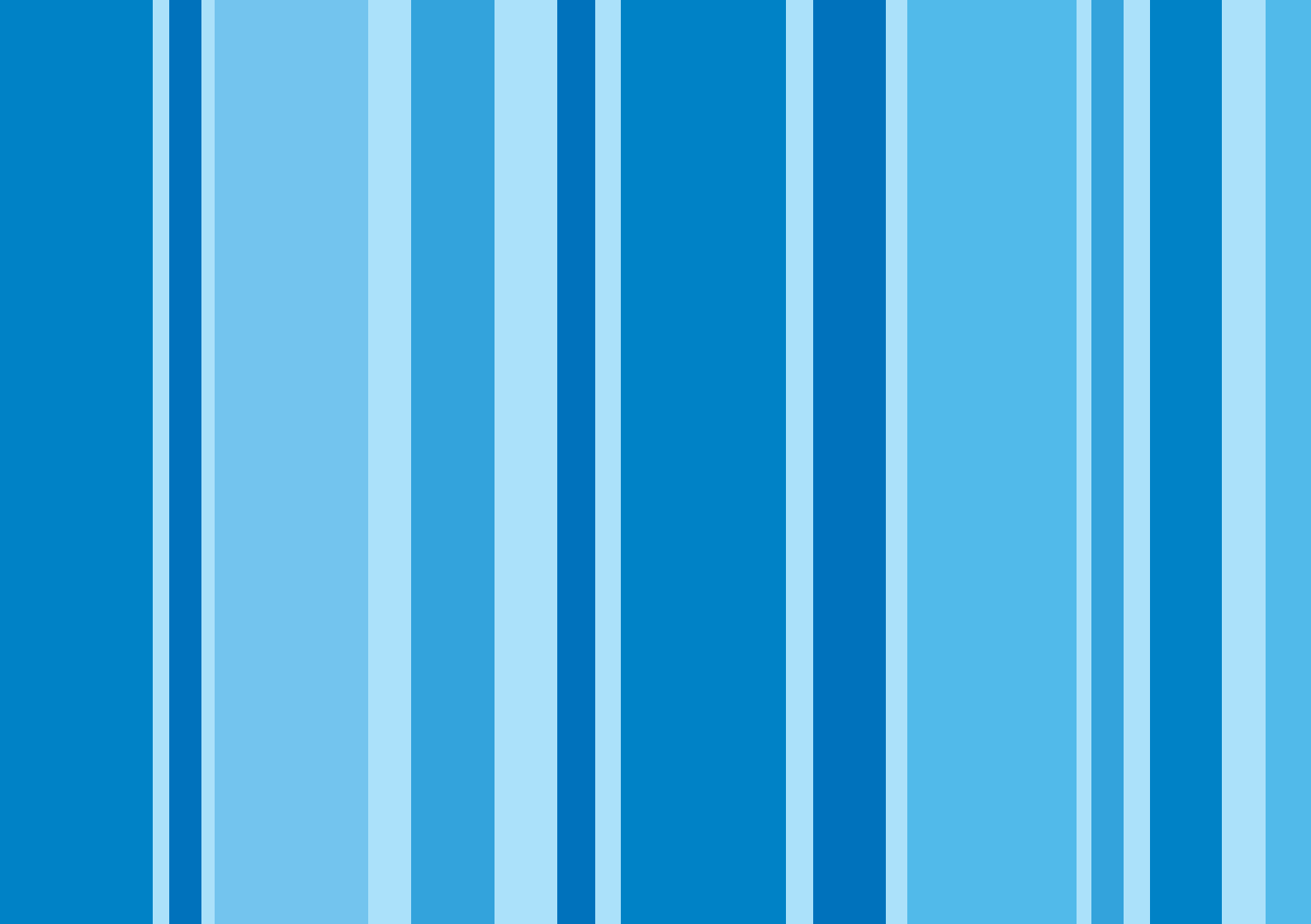
**Tabla 3. Efecto de la prevención de hiperglucemia en RN con alimentación parenteral en la incidencia de ROP**

Cita: Sinclair JC, Bottino , Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD007615. DOI: 10.1002/14651858.CD007615.pub3

<b>Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO</b>						
<b>Diseño</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Ausencia de direccionalidad</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Otras consideraciones</b>	<b>Importancia del resultado</b>
1 Ensayo cuasi-randomizado	Seria <sup>1</sup>	No	No	Muy seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (Administración temprana lípidos con restricción glucosa)</b>		<b>Control (sin restricción)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
0,27/161 (44,7%)		86/171 (50,3%)	0,89 (0,71-1,12)	55 casos menos de ROP cada 1000 RN (146 menos a 60 mas)		⊕○○○ MUY BAJA
<b>Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO</b>						
<b>Diseño</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Ausencia de direccionalidad</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Otras consideraciones</b>	<b>Importancia del resultado</b>
1 Ensayo randomizado	No	No	No	Muy seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (infusión lenta)</b>		<b>Control (infusión rápida)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
3/15 (86,7%)		2/17 (88,2%)	0,98 (0,75-1,28)	18 casos menos de ROP cada 1000 RN (221 menos a 247 mas)		⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	No	No	No	Muy seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (infusión lenta)</b>		<b>Control (infusión rápida)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
13/15 (20%)		15/17 (11,8%)	1,70 (0,33-8,84)	82 casos MÁS de ROP cada 1000 RN (79 menos a 922 mas)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	No	No	No	Muy seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (infusión insulina)</b>		<b>Control (cuidado estandar)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
16/194(8,2%)		15/192 (7,8%)	1,06(0,54 – 2,07)	5 casos MÁS de ROP cada 1000 RN (36 menos a 84 mas)		⊕⊕○○ BAJA

**Nota: 1.** Un único ensayo que emplea un método de asignación cuasi-aleatorio y en el que no queda claro si se ocultó o no la asignación a los grupos de tratamiento. 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo



# ANEXO 4

---

PC 1.4. Prevención de la anemia:  
valoración de la calidad de la evidencia

**Tabla 1. Efecto del clampeo tardío del cordón umbilical vs. clampeo temprano en la incidencia de ROP**

Cita: Rabe H, Diaz-Rosselló JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD003248. DOI: 10.1002/14651858.CD003248.pub3.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP DE CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	Seria <sup>1</sup>	No	No	Muy seria <sup>1</sup>	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (clampeo tardío)</b>		<b>Control (clampeo temprano)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
10/36 (27,8%)		13/36 (36,1%)	RR 0,77 (0,39 a 1,52)	83 casos menos de ROP cada 1000 RN (rango: 220 casos menos a 188 casos más)		⊕○○○ MUY BAJA

**Nota: 1.** Sólo un ensayo clínico que presenta algunas limitaciones metodológicas (si bien la secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación presentan bajo riesgo de sesgo, no es clara el riesgo de sesgo en el mantenimiento de la ceguera al momento de valorar el resultado, el seguimiento de los RN o reporte de los resultados); 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo para mostrar una diferencia entre los grupos. El IC cruza la línea de no efecto.



**Tabla 2. Efecto del uso de un umbral restrictivo vs. liberal para la transfusión de sangre en la incidencia de ROP en RN que sobrevivieron**

Cita: Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD000512. DOI: 10.1002/14651858.CD000512.pub1

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 Ensayos randomizados	No <sup>1</sup>	No	No	Muy seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (umbral restrictivo)</b>		<b>Control (umbral liberal)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
134/252 (53,2%)		146/265 (55,1%)	0,98 (0,84-1,14)	11 casos menos de ROP cada 1000 RN (88 menos a 77 más)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP ESTADIO 1 o 2						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 Ensayos randomizados	No <sup>1</sup>	No	No	Muy seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (umbral restrictivo)</b>		<b>Control (umbral liberal)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
99/252 (39,3%)		109/265 (41,1%)	0,96 (0,78-1,18)	16 casos menos de ROP cada 1000 RN (90 menos a 74 más)		⊕⊕○○ BAJA

Resultado: INCIDENCIA DE ROP ESTADIO 3 o 4						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
4 Ensayos randomizados	No <sup>1</sup>	No	No	Muy seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (umbral restrictivo)</b>		<b>Control (umbral liberal)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
35/252 (13,9%)		37/265 (14%)	1,04 (0,68-1,58)	6 casos más de ROP cada 1000 RN (41 menos a 81 más)		⊕⊕○○ BAJA

Nota: 1.Ninguno de los 4 ensayos mantuvo la ceguera de la intervención en cada grupo; sin embargo, esto pudo haber afectado más otros outcomes (como cantidad de transfusiones fuera de protocolo o medición de apneas) que la incidencia de ROP. Los otros criterios de calidad, en líneas generales, se cumplen en los 4 ensayos.

**Tabla 3. Efecto de la administración temprana de EPO vs. placebo en la incidencia de ROP**

Cita: Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub3

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
11 Ensayos randomizados	No	No	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (EPO temprana)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
194/748 (25,9%)		162/716 (22,6%)	1,17 (0,98-1,39)	38 casos menos de ROP cada 1000 RN (5 menos a 88 más)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 o 4)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
8 Ensayos randomizados	No	No	Seria <sup>1</sup>	No	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (EPO temprana)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
60/500(12%)		35/484 (7,2%)	1,65 (1,12-2,43)	47 casos más de ROP cada 1000 RN (9mas a 103 mas)		⊕⊕⊕○ MODERADA

Nota: 1. Se valora como sería porque compara con placebo y no con EPO tardía; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo.

**Tabla 4. Efecto de la administración tardía de EPO vs. placebo en la incidencia de ROP**

Cita: Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weigh tinfants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD004868. DOI: 10.1002/14651858.CD004868.pub3.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 Ensayos randomizados	No	No	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (EPO tardía)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
35/171 (20,5%)		42/160 (26,3%)	0,79 (0,57-1,10)	55 casos menos de ROP cada 1000 RN (113 menos a 26 más)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 o 4)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2Ensayos randomizados	No	No	Seria <sup>1</sup>	Muy Seria <sup>1</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (EPO tardía)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
4/104 (3,8%)		5/108 (4,6%)	0,83 (0,23-2,98)	8 casos menos de ROP cada 1000 RN (36 menos a 92 más)		⊕○○○ MUY BAJA

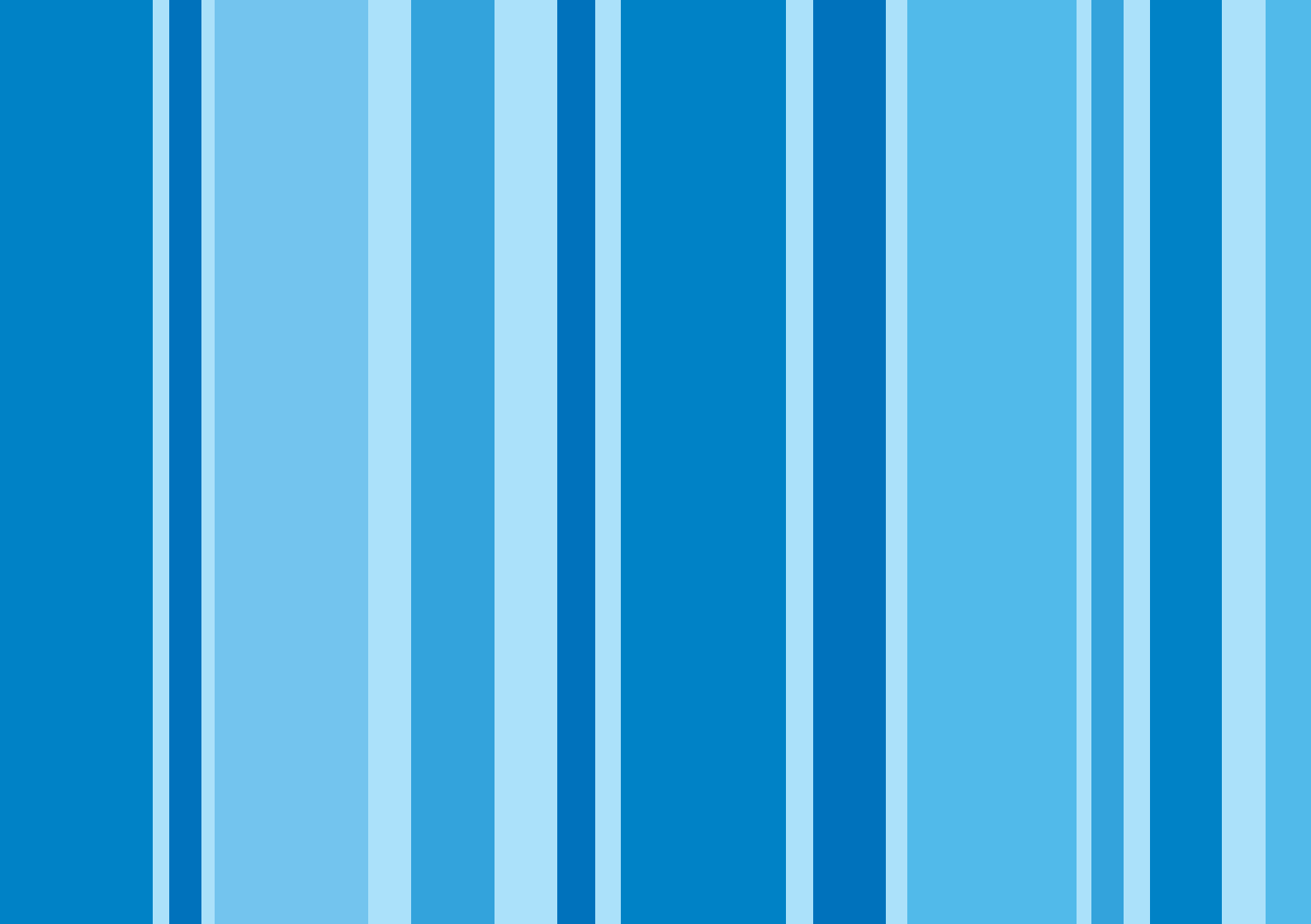
Nota: 1. Se valora como seria porque compara con placebo y no con EPO temprana; 2. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo.

**Tabla 5. Efecto de la administración temprana vs. tardía de EPO en la incidencia de ROP**

Cita: Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weigh tinfants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD004865. DOI: 10.1002/14651858.CD004865.pub3.

Resultado: INCIDENCIA DE ROP CUALQUIER ESTADIO						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No	No	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (EPO temprana)</b>		<b>Control (tardía)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
35/171 (20,5%)		42/160 (26,3%)	0,79 (0,57-1,10)	55 casos menos de ROP cada 1000 RN (113 menos a 26 más)		⊕⊕○○ BAJA
Resultado: INCIDENCIA DE ROP SEVERA (ESTADIO 3 a 4)						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
2 Ensayos randomizados	Seria <sup>1</sup>	No	No	Muy Seria <sup>3</sup>	No	CRÍTICA
<b>Pacientes (EPO temprana)</b>		<b>Control (placebo)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
14/98 (14,3%)		8/93 (8,6%)	0,83 (0,23-2,98)	48 casos más de ROP cada 1000 RN (25 menos a 207 más)		⊕○○○ MUY BAJA

**Nota: 1.** Hay un riesgo de sesgo muy elevado en el seguimiento, dado que los datos sobre ROP no estaban publicados y se obtuvieron a partir del contacto con los autores del estudio; del total de 268 RN incluidos en ambos estudios, sólo se obtuvo información de 191; **2.** Hay una heterogeneidad significativa ( $I^2 = 86\%$ ), que podría atribuirse a diversidad metodológica (por ej. distintos tiempos de seguimiento: en Donato durante un año, y en Maier durante la realización del estudio). Los autores también señalan que habría diferencias de contexto que podrían determinar diferencias importantes entre los centros que participaron en ambos estudios; **3.** Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo.



# ANEXO 5

---

PC 1.5. Manejo de la oxigenoterapia:  
valoración de la calidad de la evidencia

**Tabla 1. Efecto de la exposición restrictiva vs. liberal de oxígeno en la incidencia de ROP en RN prematuros**

Cita: Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD001077. DOI: 10.1002/14651858.CD001077.pub2

<b>Resultado: Fibroplasia Retrolental Cicatricial (FRL cicatrizal) CUALQUIER GRADO – PERIODO NEONATAL TEMPRANO</b>						
<b>Diseño</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Ausencia de direccionalidad</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Otras consideraciones</b>	<b>Importancia del resultado</b>
2 Ensayos randomizados	No	No	Seria <sup>1</sup>	No	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (exposición restrictiva)</b>		<b>Control (liberal)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
8/132 (6,06%)		20/89 (22,47%)	RR 0,26 (0,11a 0,58)	166 casos menos de FRL cicatrizal cada 1000 RN (rango: 94 casos menos a 200 casos menos)		⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Resultado: Fibroplasia Retrolental Vascular CUALQUIER ESTADIO - PERIODO NEONATAL TEMPRANO</b>						
<b>Diseño</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Inconsistencia</b>	<b>Ausencia de direccionalidad</b>	<b>Imprecisión</b>	<b>Otras consideraciones</b>	<b>Importancia del resultado</b>
3 Ensayos randomizados	No	Seria <sup>2</sup>	Seria <sup>1</sup>	No	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (exposición restrictiva)</b>		<b>Control (liberal)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
46/192 (24%)		93/149 (62,4%)	RR 0,34 (0,25 a 0,46)	412 casos menos de FRL vascular cada 1000 RN (rango: 337 casos menos a 468 casos menos)		⊕⊕○○ BAJA



<b>Resultado: Fibroplasia Retrolental Vascular SEVERA - PERIODO NEONATAL TEMPRANO</b>						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
3 Ensayos randomizados	No	No	Seria <sup>1</sup>	No	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (exposición restrictiva)</b>		<b>Control (liberal)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
9/104 (8,7%)		12/53 (22,6%)	RR 0,38 (0,17a 0,85)	140casosmenos de FRL vascular severa cada 1000 RN (rango: 34casos menos a 188 casos menos)		⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Resultado: Fibroplasia Retrolental Cicatrizal SEVERA - PERIODO NEONATAL TEMPRANO</b>						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado	No	No	Seria <sup>1</sup>	No	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (exposición restrictiva)</b>		<b>Control (liberal)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
6/164 (3,7%)		20/113 (17,7%)	RR 0,19 (0,07 a 0,50)	143casosmenos de FRL cicatrizal severa cada 1000 RN (rango: 88casos menos a 165 casos menos)		⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Resultado: ROP CUALQUIER ESTADIO- PERIODO NEONATAL TARDIO</b>						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayo randomizado (Askie 2003)	No	No	No	Seria <sup>3</sup>	Ninguna	CRÍTICA

Pacientes (bajos niveles de O2)	Control (altos niveles de O2)	Efecto Relativo	Efecto Absoluto	Calidad de la evidencia
81/178 (45.5%)	86/180 (47,8%)	RR 0,95 (0,76 a 1,19)	24 casos menos de ROP cada 1000 RN (rango: 115 casos menos a 91 casos más)	⊕⊕○○ BAJA

**Nota: 1.** Los ensayos fueron realizados antes del año 1960, por lo que la aplicabilidad de los resultados al contexto actual es muy limitada por diferencias importantes en la asistencia neonatal; 2. Heterogeneidad importante ( $I^2= 64\%$ ); 3. Dada la frecuencia del evento y la cantidad de pacientes incluidos en cada grupo, es probable que no se haya alcanzado el tamaño muestral óptimo.

**Tabla 2. Oxigenación óptima en prematuros de muy bajo peso y su efecto en la incidencia de ROP.**

Cita: Saugstad O; Aune D. Optimal Oxygenation of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen Saturation Target Studies. Neonatology 2014;105:55–63.

Resultado: ROP SEVERA						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Importancia del resultado
5 Ensayos randomizados	No	No	No	No	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (bajos niveles de O2)</b>		<b>Control (altos niveles O2)</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
10,7%		14,5%	RR 0,74 (0,59 a 0,92)			⊕⊕⊕⊕ ALTA



# ANEXO 6

---

Protocolo y resultados de revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en anti-angiogénicos en ROP.

# ANEXO 6.a: Protocolo y resultados de revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en anti-angiogénicos en ROP.

## Pregunta de la GPC

**3.3.a. En RN Prematuros con ROP severa ¿ El tratamiento con drogas anti-angiogénicas en comparación con placebo u otras modalidades terapéuticas es efectivo (Curación / Remisión / Prevención de Recaídas / Reducción de incidencia de secuelas de ROP) y seguro (con baja incidencia de complicaciones asociadas)?**

## A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ROP Y ANTI-VEGF

Se realizó en 3 Bases de Datos:

Pubmed

CCRT

Clinicaltrials.gov

### 1. BASE: Pubmed

#### Con ROP como Mesh

“Retinopathy of Prematurity”[Mesh] AND (“Angiogenesis Inhibitors”[Mesh] OR “Angiogenesis Modulating Agents”[Mesh] OR “Bevacizumab”[title/abstract] OR ranibizumab [title/abstract] OR pegaptanib sodium [title/abstract] OR anti-

VEGF[All Fields])

RESULTADOS 10/5/14 = 182

**Con ROP en título = 9**

Se chequeó en el gestor de citas Biblioscape y ya están repetidos en los resultados anteriores (Estrategia a.)

## 2. BASE CCRT (Registro Central de Ensayos Clínicos de Cochrane)

Date Run: 11/05/14 13:31:06.46

ID	Search Hits	
#1	Bevacizumab:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	845
#2	ranibizumab:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	288
#3	pegaptanib:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	89
#4	Retinopathy:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	2217
#5	Prematurity:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	1302
#6	Angiogenesis Inhibitors:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	589
#7	anti-VEGF:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	99
#8	#1 or #2 or #3 or #6 or #7	1473
#9	ROP:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	245
#10	#4 or #5 or #9	3098
#11	#8 and #10	174 estudios (Archivo ESTRETEGIA CCTR_110514.txt)

## 3. BASE Clincaltrials.gov

a) 9 studies found for: Angiogenesis Modulating Agents | Retinopathy of prematurity | Child

## **B. SELECCIÓN DE ELEGIBLES**

Se realizó un tamizaje de títulos y abstracts aplicando términos relacionados con ROP, drogas anti-VFG, desenlaces clínicos y tipos de diseños controlados aleatorizados.

Se eliminaron trabajos que claramente no correspondían a ROP, tratamientos con anti-VFG, desenlaces clínicos y/o diseños que fueran retrospectivos, observacionales, o correspondieran a editoriales, comentarios o respuestas a autores

1. Base del CCRT:
2. Se aplicó elegibilidad “on-line”, quedando 9 estudios elegibles, de los cuales 1 solo no está en los resultados de Pubmed (estrategia a.) y se AGREGA A BASE REVISIÓN ELEGIBLES (ID 183)
3. Base Clinicaltrials.gov
4. Se aplica Elegibilidad y solo es elegible el BEAT-ROP (repetido en estrategia a.)
5. Base Pubmed: Se consolida con el elegible del CCRT

Resultados: 4/183 resultados se consideran Elegibles para serles aplicados los Criterios de Inclusión por 2 revisores independientes

## **C. RESULTADO INCLUSIÓN**

Se incluyeron 2 estudios, (uno fue no evaluable por no disponer del texto completo), para evaluación de calidad.

## **D. RESULTADOS VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGOS**

- a) Se empleó la Herramienta de Valoración del RdS de la Colaboración Cochrane para su aplicación por 2 revisores independientes.
- b) Se presentó discordancia en un criterio (cegamiento de los participantes y del personal) en el estudio Beat-



Rop (CITA) y otro criterio (datos de resultado incompletos) en el estudio del Pegaptanib (CITA). Fueron resueltas las discordancias por un 3er revisor, como de Bajo Riesgo y Riesgo no Claro, respectivamente.

c) Finalmente se valoró la calidad de la evidencia en base a la clasificación del SIGN; en función de su resultado se seleccionó para la síntesis de evidencia y formulación de la recomendación al estudio Beat-Rop, con calidad 1++, siendo el otro estudio calificado como 1-.

d) Se seleccionó para la síntesis el estudio Beta-Rop con calidad 1++

## **E. EVALUACION DEL EFECTO**

Se evaluó la confianza en el efecto de la intervención terapéutica con el Método GRADE, valorándose el perfil de evidencia como ALTA CALIDAD +++++ (ver Anexo 6.b)

# ANEXO 6.b: Valoración de la calidad de la evidencia. PC

## 3.3.a TRATAMIENTO DE LA ROP

**Tabla 1.** Efecto del uso de Bevacizumab comparado con terapia convencional con láser en la incidencia de ROP (PC 3.3.a)

Cita: Mintz-Hittner HA, Kennedy KA and Chuang AZ for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+Retinopathy of Prematurity. N Engl J Med 2011;364:603-15

Resultado: INCIDENCIA DE ROP						
Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de direccionalidad	Imprecisión <sup>1</sup>	Otras consideraciones	Importancia del resultado
1 Ensayos randomizados	No	No	No	No	Ninguna	CRÍTICA
<b>Pacientes (monoterapia con bevacizumab intravítreo)</b>		<b>Control (terapia convencional con láser )</b>	<b>Efecto Relativo</b>	<b>Efecto Absoluto</b>		<b>Calidad de la evidencia</b>
4/70 (5.7%)		19/73 (26%)	OR 0,17 (0,05 a 0,53)	204 casos menos de ROP cada 1000 pacientes (rango: 90 casos menos a 320 casos más)		ALTA

**Nota: 1.** 1La RRR fue del 78%; con una tasa de evento en el grupo control del 26%, el tamaño muestral óptimo fue de un poder apropiado, además de intervalos de confianza estadísticamente significativos