

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Síndrome de Dificultad Respiratoria en
el recién nacido - 2017

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
MÉTODOS.....	3
Formato de la Tabla SoF.....	4
RESULTADOS	5
Pregunta 1 - Corticoides antenatales en riesgo de parto prematuro en periodo periviabilidad	5
Pregunta 2 - Uso de dosis de refuerzo de corticoides	10
Pregunta 3 - Uso de CPAP profiláctico en prematuros	15
Pregunta 4: Intubación en menores de 28 semanas con SDR usuarios de CPAP	20
Pregunta 5 - INSURE vs técnica tradicional en síndrome de dificultad respiratoria en prematuros.....	22

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* (Resumen de resultados) con el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC (CEUC) llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos

https://love.epistemonikos.org/#/diseases/respiratory_distress_syndrome_of_newborn/about), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas *Summary of Findings Tables* con el método GRADE

Se recibió un total de 5 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico de MINSAL y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes para realizar la síntesis de evidencia.
 - 2- **Extracción de datos.** Para este proceso se utilizó una planilla estándar adecuada para este proyecto específico. Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde lo las revisiones sistemáticas que reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*
- En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.

- 3- Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:
- Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.
 - Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.
- Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.
- 4- Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado, utilizando el software RevMan.
- 5- Tabla resumen de evidencia (Summary of findings - SoF).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE.
- Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. El MINSAL tomó la decisión final de qué formato seleccionar.
- Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo de CEUC y cada una de ellas fue verificada por un investigador senior con vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.
- 6- Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SOF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%.
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

PREGUNTA 1 - CORTICOIDES ANTENATALES EN RIESGO DE PARTO PREMATURO EN PERIODO PERIVIABILIDAD

Pregunta solicitada: En mujeres embarazadas de menos de 24 semanas de gestación con riesgo de parto prematuro, ¿Se debe administrar corticoides antenatales, en comparación a no administrar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Embarazadas en riesgo de parto prematuro.

INTERVENCIÓN

Uso de corticoides antenatales precoces (alrededor de fecha límite de viabilidad fetal).

COMPARACIÓN

No intervención o placebo (y administración eventual de corticoides más tardíos).

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad, distress respiratorio del recién nacido, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, broncodisplasia o enfermedad crónica pulmonar.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron dos revisiones sistemáticas que responden a esta pregunta [1,2], una focalizada en uso de corticoides antenatales en gestantes menores de 24 semanas y la otra en menores de 25 semanas.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	2 [1,2]
Estudios primarios	19 estudios observacionales [3-21]

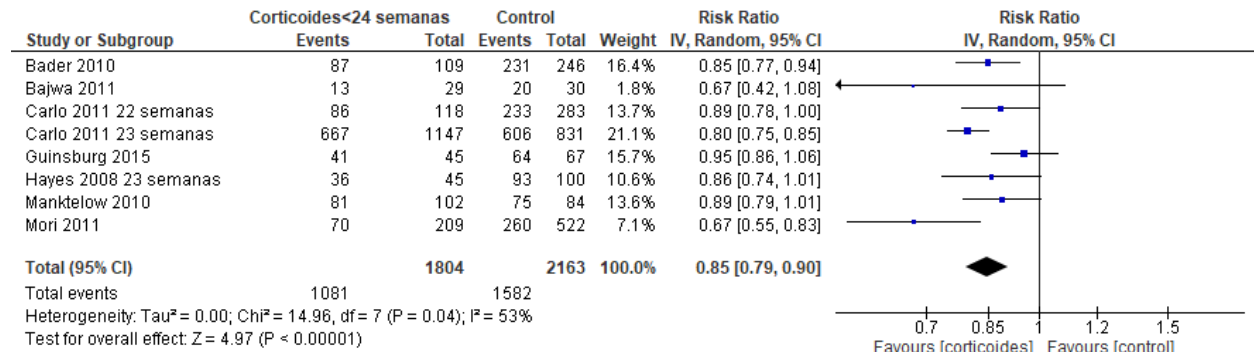
Ver resultados de "[Link al nodo\(s\) del LOVE](#)" en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

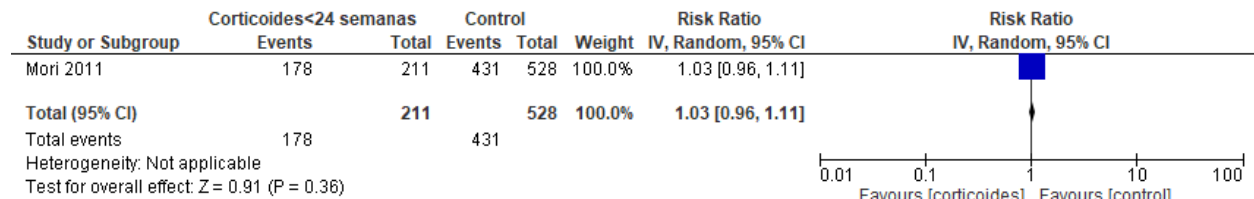
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Uso de corticoides antenatales en el periodo periviabilidad](#). Considerando que ninguna revisión sistemática identificada incluyó todos los estudios primarios relevantes, se rehízo el metanálisis.

Metanálisis

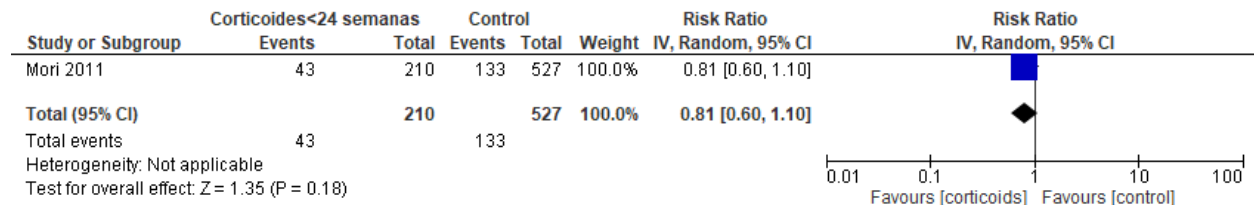
Metanálisis de mortalidad



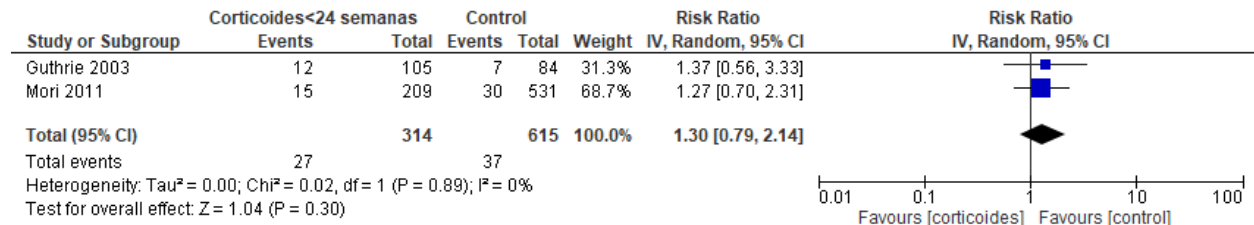
Metanálisis de síndrome de dificultad respiratoria



Metanálisis de hemorragia intraventricular



Metanálisis de enterocolitis necrotizante



Metanálisis de displasia broncopulmonar

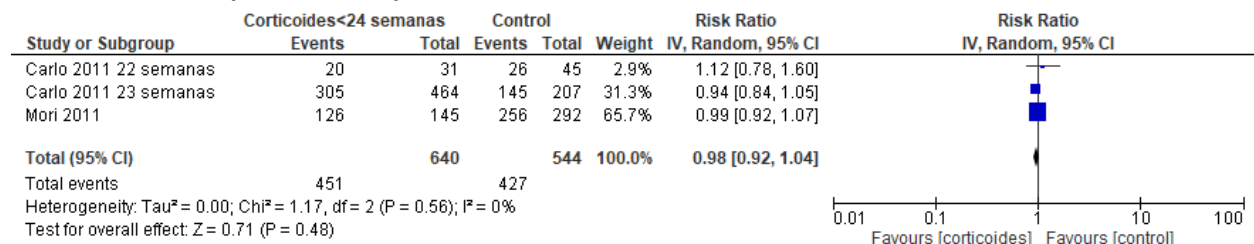


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CORTICOIDES ANTENATALES EN EL PERIODO PERIVIABILIDAD						
Pacientes	Mujeres con riesgo de parto prematuro y gestación en periodo de periviabilidad					
Intervención	Corticoides					
Comparación	No corticoides					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Corticoides	CON Corticoides	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,85 (0,79 a 0,9) -- (7 estudios/3967 pacientes) [4-6, 11, 13, 16, 17]	731 por 1000	622 por 1000	Diferencia: 111 pacientes menos por 1000 (73 a 154 menos)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No está claro si los corticoides antenatales disminuyen la mortalidad en el periodo periviabilidad porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Síndrome de dificultad respiratoria	RR 1,03 (0,96 a 1,11) -- (1 estudio/ 739 pacientes) [17]	816 por 1000	841 por 1000	Diferencia: 25 pacientes más por 1000 (33 menos a 90 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	Los corticoides antenatales administrados en el periodo periviabilidad podrían disminuir la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, pero la certeza de la evidencia es baja.
Hemorragia intraventricular grado III y IV	RR 0,81 (0,6 a 1,1) -- (1 estudio/ 737 pacientes) [17]	252 por 1000	204 por 1000	Diferencia: 48 pacientes menos por 1000 (101 menos a 25 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	Los corticoides antenatales administrados en el periodo periviabilidad podrían disminuir la incidencia de hemorragia intraventricular grados 3 y 4, pero la certeza de la evidencia es baja.
Enterocolitis necrotizante	RR 1,3 (0,79 a 2,14) -- (2 estudios/ 929 pacientes) [12, 17]	60 por 1000	78 por 1000	Diferencia: 18 pacientes más por 1000 (13 menos a 69 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	Los corticoides antenatales administrados en el periodo periviabilidad podrían disminuir la incidencia de enterocolitis necrotizante, pero la certeza de la evidencia es baja.
Displasia broncopulmonar	RR 0,98 (0,92 a 1,04) -- (2 estudios/ 1184 pacientes) [6, 17]	785 por 1000	769 por 1000	Diferencia: 16 pacientes menos por 1000 (63 menos a 31 más)	⊕⊕○○ ¹ Baja	Los corticoides antenatales administrados en el periodo periviabilidad podrían disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos SIN corticoides están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON corticoides (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Los estudios son observacionales

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I2 = 53%)

Fecha de elaboración de la tabla: 11/10/2017

Referencias

1. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(4):715-25.
2. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks-A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(5):e0176090.
3. Abbasi S, Oxford C, Gerdes J, Sehdev H, Ludmir J. Antenatal corticosteroids prior to 24 weeks' gestation and neonatal outcome of extremely low birth weight infants. *American journal of perinatology*. 2010;27(1):61-6.
4. Bader D, Kugelman A, Boyko V, Levitzki O, Lerner-Geva L, Riskin A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study. *Pediatrics*. 2010;125(4):696-703.
5. Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13212.
6. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID, Higgins RD, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011;306(21):2348-58.
7. Chien LY, Ohlsson A, Seshia MM, Boulton J, Sankaran K, Lee SK, Canadian Neonatal Network. Variations in antenatal corticosteroid therapy: a persistent problem despite 30 years of evidence. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(3):401-8.
8. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009;301:2225-33.
9. Figueras-Aloy J, Serrano MM, Rodríguez JP, Pérez CF, Serradilla VR, Jiménez JQ, González RJ, SEN1500 Spanish Neonatal Network. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23- to 28-week gestational age preterm infants. *American journal of perinatology*. 2005;22(8):441-8.
10. Garg P, Abdel-Latif ME, Bolisetty S, Bajuk B, Vincent T, Lui K. Perinatal characteristics and outcome of preterm singleton, twin and triplet infants in NSW and the ACT, Australia (1994-2005). *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2010;95(1):F20-4.
11. Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, Silveira RC, Caldas JP, Fiori HH, do Vale MS, Abdallah VO, Cardoso LE, Alves Filho N, Moreira ME, Acquesta AL, Ferrari LS, Bentlin MR, Venzon PS, Gonçalves Ferri WA, Meneses Jdo A, Diniz EM, Zanardi DM, Dos Santos CN, Bandeira Duarte JL, Rego MA. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2016;29(6):1005-9.

12. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2003;23(4):278-85.
13. Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(4):921-6.
14. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2009;124(2):637-48.
15. Leviton A, Dammann O, Allred EN, Kuban K, Pagano M, Van Marter L, Paneth N, Reuss ML, Susser M. Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(4):1007-17.
16. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2010;95(2):F95-8.
17. Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(1):110-114.e1.
18. Rocha G, Guimarães H. On the limit of viability extremely low gestational age at birth. *Acta Med Port*. 2011;24(suppl 2):181-8.
19. Tayman C, Tonbul A, Uras N, Kahveci H, Koseoglu B, Mansur Tatli M. Evaluation of risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Guncel Pediatri*. 2011;9:7-13.
20. Vakilova L, Nikolov A, Yankova Y, Slancheva B, Popivanova A, Frandeva B. Short term outcome after active obstetric management of very low birthweight infants [in Bulgarian]. *Akush Ginekol (Soffia)*. 2011;50:13-20.
21. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A, NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2014;99(1):F12-20.

PREGUNTA 2 - USO DE DOSIS DE REFUERZO DE CORTICOIDES

Pregunta solicitada: En mujeres embarazadas con parto prematuro inminente que recibieron corticoides prenatales (10 o más días antes), ¿Se debe administrar dosis de refuerzo de corticoides, en comparación a no administrar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Mujeres en riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides (hace 10 o más días)

INTERVENCIÓN

Repetir administración de corticoides

COMPARACIÓN

Placebo o no uso de corticoides

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad, distress respiratorio del recién nacido, hemorragia intraventricular y displasia broncopulmonar o enfermedad crónica pulmonar.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron cinco revisiones sistemáticas que responden a esta pregunta [1-5], que incluyen 13 ensayos aleatorizados [6-17].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	5 [1-5]
Estudios primarios	13 ensayos aleatorizados [6-18]

Ver resultados de "[Link a la pregunta en L·OVE](#)" en plataforma L·OVE

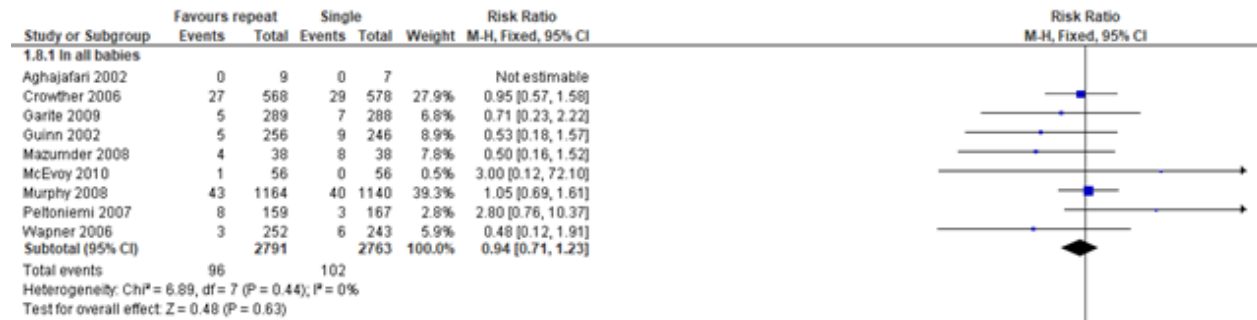
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia ([Dosis repetida de corticoides prenatales en mujeres con riesgo de parto prematuro](#)).

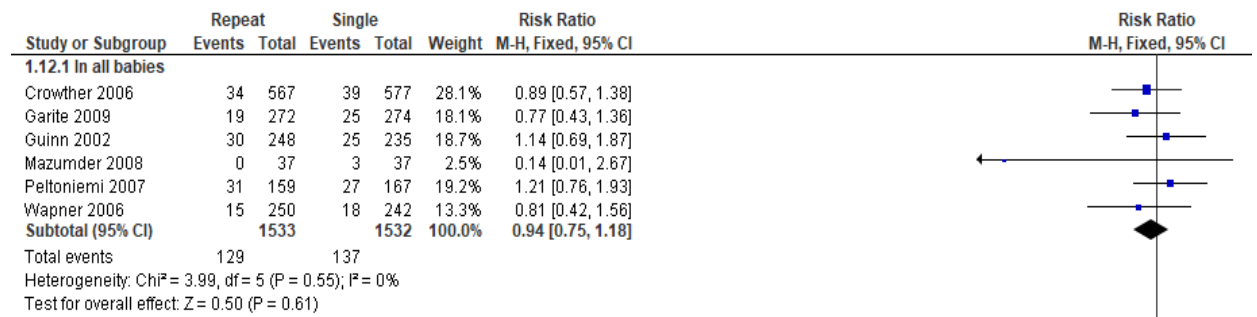
Una revisión sistemática (Cochrane) [1] contiene todos los ensayos identificados en la matriz, a excepción de dos artículos que fueron excluidos por esta revisión por razones justificadas: en un ensayo las pacientes no habían recibido previamente corticoides [7], y en otro fueron aleatorizadas a fenobarbital en vez de corticoides [18]. Por lo tanto, se utilizaron los estimadores de efecto entregados por esta revisión para la confección de la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

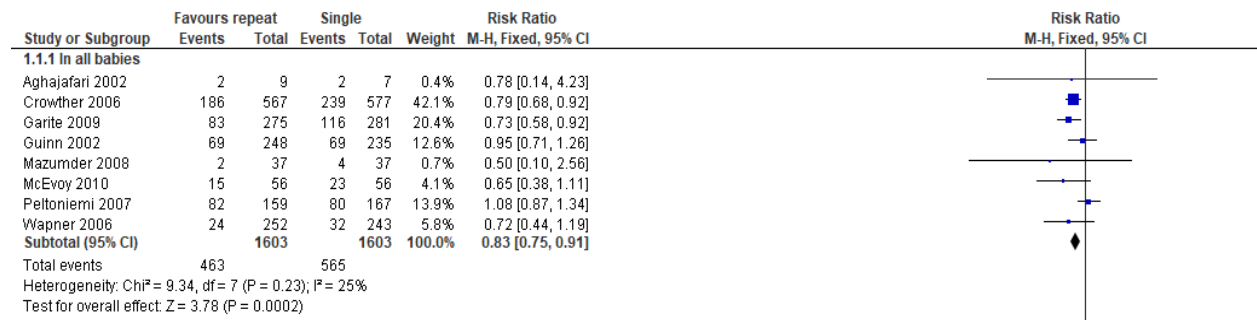
Mortalidad



Hemorragia intraventricular



Síndrome de dificultad respiratoria



Displasia broncopulmonar

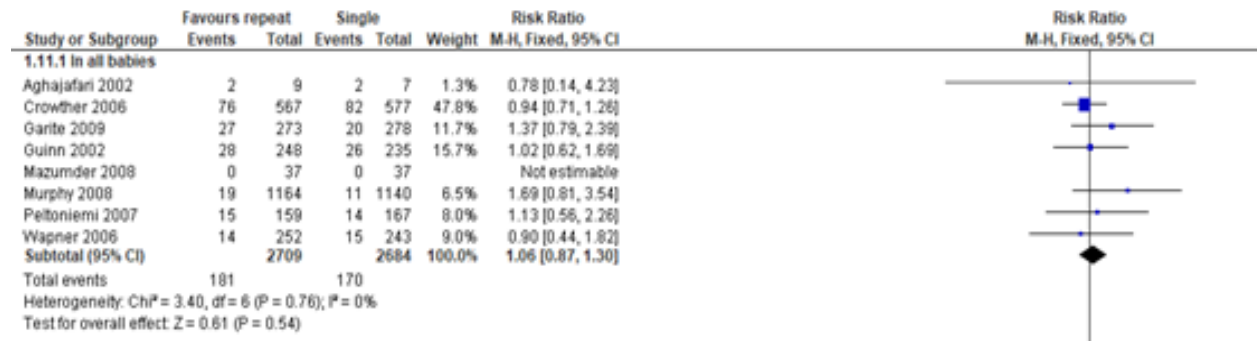


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

DOSIS DE REFUERZO DE CORTICOIDES EN PARTO PREMATURO						
Pacientes	Mujeres en riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más					
Intervención	Dosis de refuerzo de corticoides					
Comparación	Sin dosis de refuerzo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN refuerzo de corticoides	CON refuerzo de corticoides	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,94 (0,71 a 1,23) -- (9 ensayos/ 5554 pacientes) [8, 10-17]	35 por 1000	33 por 1000	Diferencia: 2 pacientes menos por 1000 (10 menos a 8 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente resulta en poca o nula diferencia en mortalidad.
Hemorragia intraventricular	RR 0,94 (0,75 a 1,18) -- (6 ensayos/ 3065 pacientes) [10-13, 15, 17]	84 por 1000	79 por 1000	Diferencia: 5 pacientes menos por 1000 (21 menos a 15 más)	⊕⊕⊕○ ^{2,3} Moderada	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente resulta en poca o nula diferencia en mortalidad
Síndrome de dificultad respiratoria	RR 0,83 (0,75 a 0,91) -- (8 ensayos/ 3206 pacientes) [8, 10-13, 15-17]	289 por 1000	240 por 1000	Diferencia: 49 pacientes menos por 1000 (26 a 72 menos)	⊕⊕⊕⊕ ² Alta	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente disminuye levemente la aparición de síndrome de dificultad respiratoria
Displasia broncopulmonar	RR 1,06 (0,87 a 1,30) -- (8 ensayos/ 5393 pacientes) [10- 17]	67 por 1000	71 por 1000	Diferencia: 4 pacientes más por 1000 (9 menos a 20 más)	⊕⊕⊕○ ^{2,3} Moderada	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente resulta en poca o nula diferencia en displasia broncopulmonar
Parálisis cerebral	RR 1,03 (0,71 a 1,50) -- (4 ensayos/ 3800 pacientes) [11, 13, 14, 15]	27 por 1000	28 por 1000	Diferencia: 1 paciente más por 1000 (8 menos a 14 más)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente resulta en poca o nula diferencia en parálisis cerebral

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

*Los riesgos SIN corticoides están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON corticoides (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en Peltoniemi 2007 y Murphy 2008 no está clara la generación de secuencia de aleatorización.

² Se decidió no disminuir por riesgo de sesgo, ya que pese a que en Peltoniemi 2007 no está clara la generación de secuencia de aleatorización, su contribución (peso) en el metanálisis es pequeña

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión por amplio intervalo de confianza

Fecha de elaboración de la tabla: 11/10/2017

Referencias

1. Crowther CA, McKinlay CJ, 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*. 2015;7(7):CD003935.
2. Crowther CA, Aghajafari F, Askie LM, Asztalos EV, Brocklehurst P, Bubner TK, Doyle LW, Dutta S, Garite TJ, Guinn DA, Hallman M, Hannah ME, Hardy P, Maurel K, Mazumder P, McEvoy C, Middleton PF, Murphy KE, Peltoniemi OM, Peters D, Sullivan L, Thom EA, Voysey M, Wapner RJ, Yelland L, Zhang S, PRECISE Study Group. Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRECISE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence) - study protocol. *Systematic reviews*. 2012;1(1):12.
3. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2010;23(4):244-60.
4. Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(7):719-27.
5. McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(3):187-94.
6. Aghajafari F, Murphy K, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, Hannah ME. Multiple versus single courses of antenatal corticosteroids for preterm birth: a pilot study. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2002;24(4):321-9.
7. Mercer B, Egerman R, Beazley D, Sibai B, Carr T, Sepesi J. Steroids reduce fetal growth: analysis of a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(Suppl):S6.
8. McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, Segel S, Bowling S, Gravett M, Durand M. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(6):544.e1-9.
9. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Lozano D, Tolaymat L, Izquierdo L, Maher J, Helfgott A. The effect of a single remote course versus weekly courses of antenatal corticosteroids on functional residual capacity in preterm infants: a randomized trial. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):280-4.
10. Mazumder P, Dutta S, Kaur J, Narang A. Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial. *Indian pediatrics*. 2008;45(8):661-7.
11. Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmäki E, Jouppila P, Hallman M. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics*. 2007;119(2):290-8.

12. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(3):248.e1-9.
13. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer B, Thorp JM, Moawad A, O'Sullivan MJ, Ramin S, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B, Gabbe SG. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(3):633-42.
14. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9656):2143-51.
15. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1913-9
16. Aghajafari F, Murphy K, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, Hannah ME. Multiple versus single courses of antenatal corticosteroids for preterm birth: a pilot study. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2002;24(4):321-9.
17. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, Davies J, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(13):1581-7.
18. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;184(2):196-202.

PREGUNTA 3 - USO DE CPAP PROFILÁCTICO EN PREMATUROS

Pregunta solicitada: En recién nacidos menores de 28 semanas, ¿se debe usar CPAP (dispositivo de presión positiva continua) o PEEP (presión positiva al final de la espiración) profiláctico, en comparación a usar CPAP o PEEP cuando aparecen los síntomas?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Recién nacidos de pretérmino menores a 28 semanas

INTERVENCIÓN

Uso de CPAP profiláctico

COMPARACIÓN

Cuidado habitual

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad, broncodisplasia, falla de tratamiento (requerimiento de intubación), hemorragia intraventricular severa (grado III o IV).

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas para responder la pregunta solicitada. Se extendió la búsqueda ampliando la población a prematuros en riesgo de síndrome de distress respiratorio, encontrando 3 revisiones sistemáticas [1-3] que incluyen 17 estudios primarios, de los cuales 9 ensayos controlados aleatorizados, incluyendo a recién nacidos entre 25 y 31 semanas, o en riesgo por bajo peso al nacer [3-11].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	2 [1-2]
Estudios primarios	17 estudios primarios, 9 ensayos aleatorizados [3-11] y 8 observacionales [12-19].

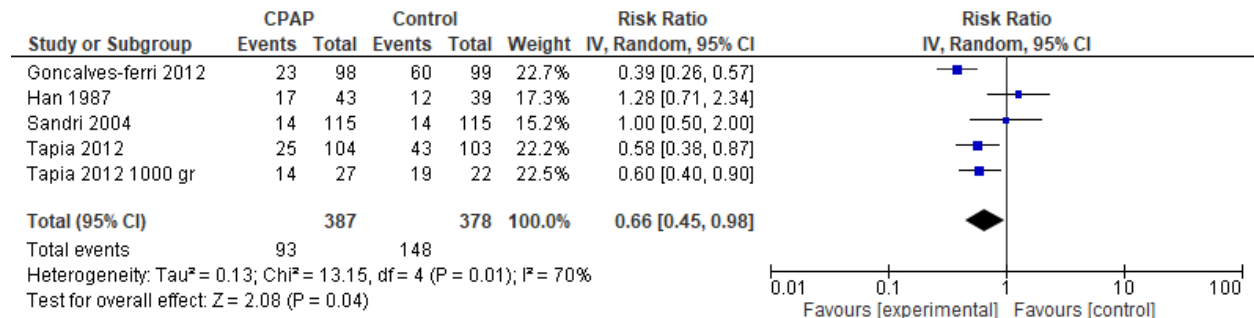
Ver resultados de "[Link a la pregunta en LOVE](#)" en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Uso profiláctico de presión positiva continua en las vías respiratorias en prematuros](#). Una de las revisiones sistemáticas identificadas incluye todos los estudios primarios relevantes [1], a excepción de uno que adiciona al uso de CPAP el uso de surfactante [8], por lo que no se consideró como elegible para la pregunta de interés. Por lo tanto, se utilizaron los estimadores del efecto provistos en la revisión sistemática antes mencionada para realizar la tabla de resumen de resultados.

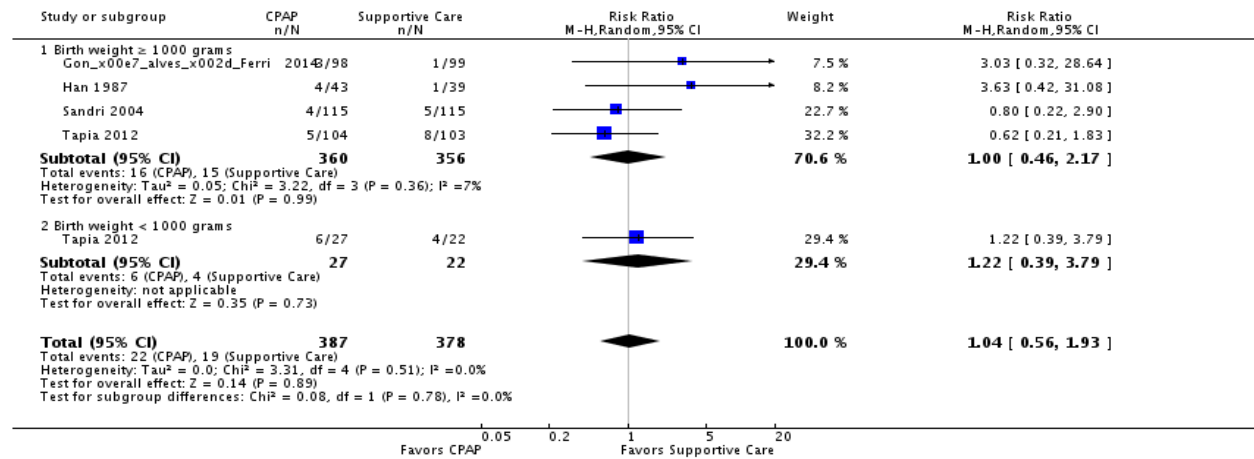
Metanálisis

Falla de tratamiento



Mortalidad neonatal

Review: Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants
 Comparison: 1 Prophylactic CPAP vs supportive care
 Outcome: 5 Neonatal death



Displasia broncopulmonar

Review: Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants
 Comparison: 1 Prophylactic CPAP vs supportive care
 Outcome: 4 Bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks

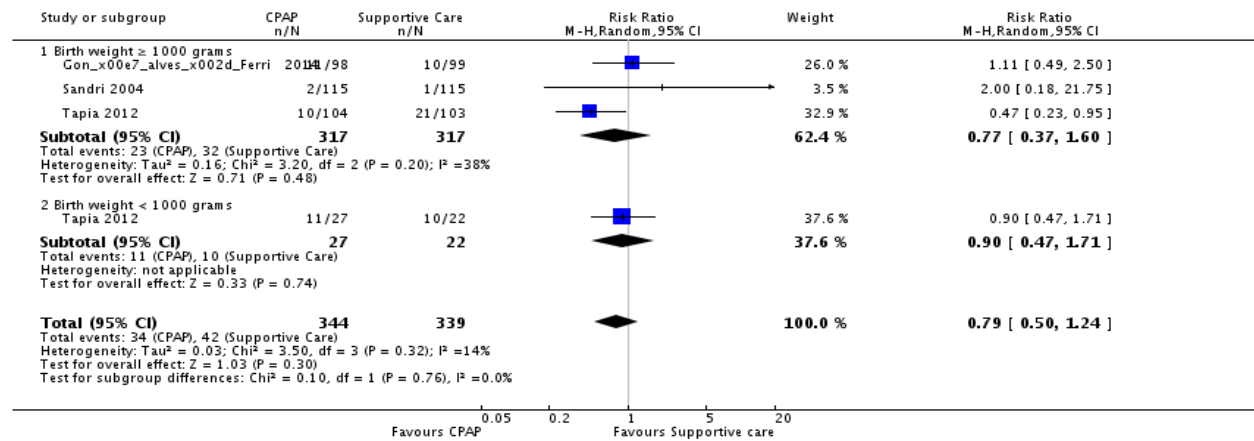


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CPAP PROFILÁCTICO EN PREMATUROS EN RIESGO DE SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO						
Pacientes	Recién nacidos prematuros en riesgo de SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO					
Intervención	CPAP profiláctico					
Comparación	Cuidado habitual					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN CPAP profiláctico	CON CPAP profiláctico	Diferencia (IC 95%)		
Falla de tratamiento (Apnea recurrente, hipoxia, hipercapnia, aumento requerimiento de oxígeno o necesidad ventilación mecánica)	RR 0,66 (0,45 a 0,98) -- (4 ensayos/ 765 pacientes) [3, 5-7]	392 por 1000	258 por 1000	Diferencia: 134 pacientes menos por 1000 (8 a 215 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El uso de CPAP profiláctico podría disminuir el fracaso de tratamiento en recién nacidos prematuros en riesgo de síndrome de distress respiratorio pero la certeza de la evidencia es baja.
Mortalidad	RR 1,04 (0,56 a 1,93) -- (4 ensayos/ 765 pacientes) [3, 5-7]	50 por 1000	52 por 1000	Diferencia: 2 pacientes más por 1000 (22 menos a 47 más)	⊕⊕⊕○ ³ Moderada	El uso de CPAP profiláctico probablemente resultar en poca o nula diferencia en mortalidad en recién nacidos prematuros en riesgo de síndrome de distress respiratorio.
Displasia broncopulmonar a la semana 36	RR 0,79 (0,50 a 1,24) -- (3 ensayos/ 683 pacientes) [3, 6, 7]	124 por 1000	98 por 1000	Diferencia: 26 pacientes menos por 1000 (62 menos a 30 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,3} Moderada	El uso de CPAP profiláctico podría disminuir la aparición de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros en riesgo de síndrome de distress respiratorio.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos SIN CPAP profiláctico están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON CPAP profiláctico (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia porque no existió ciego en la intervención o en la medición del desenlace. En el desenlace mortalidad y displasia broncopulmonar se decidió no disminuir certeza ya que es un desenlace objetivo.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia importante debida a una considerable inconsistencia entre los estudios (I2=70%).

³ Se disminuyó un nivel de evidencia debido a imprecisión importante dado que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un beneficio mínimo.

Fecha de elaboración de la tabla: 12/10/2017

Referencias

1. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;6(6):CD001243.
2. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.). 2013;347.

3. Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, Tagliabue P, Colnaghi M, Ventura ML, Rinaldi M, Mondello I, Gancia P, Salvioli GP, Orzalesi M, Mosca F. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28-31 weeks gestation: multicentre randomised controlled clinical trial. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.* 2004;89(5):F394-8.
4. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID, Buchter S, Sánchez PJ, Kennedy KA, Laroia N, Poindexter BB, Cotten CM, Van Meurs KP, Duara S, Narendran V, Sood BG, O'Shea TM, Bell EF, Bhandari V, Watterberg KL, Higgins RD. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine.* 2010;362(21):1970-9.
5. Han VK, Beverley DW, Clarson C, Sumabat WO, Shaheed WA, Brabyn DG, Chance GW. Randomized controlled trial of very early continuous distending pressure in the management of preterm infants. *Early human development.* 1987;15(1):21-32.
6. Tapia JL, Urzua S, Bancalari A, Meritano J, Torres G, Fabres J, Toro CA, Rivera F, Cespedes E, Burgos JF, Mariani G, Roldan L, Silvera F, Gonzalez A, Dominguez A, South American Neocosur Network. Randomized trial of early bubble continuous positive airway pressure for very low birth weight infants. *The Journal of pediatrics.* 2012;161(1):75-80.e1.
7. Gonçalves-Ferri WA, Martinez FE, Caldas JP, Marba ST, Fekete S, Rugolo L, Tanuri C, Leone C, Sancho GA, Almeida MF, Guinsburg R. Application of continuous positive airway pressure in the delivery room: a multicenter randomized clinical trial. *Brazilian journal of medical and biological research.* 2014;47(3):259-64
8. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H, CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125(6):e1402-9
9. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF, Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1069-76.
10. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England journal of medicine.* 2008;358(7):700-8
11. Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, Kandefer S, Poole WK, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: a feasibility trial. *Pediatrics.* 2004;114(3):651-7
12. Swietliński J, Bober K, Gajewska E, Helwich E, Lauterbach R, Manowska M, Maruszewski B, Szczapa J, Hubicki L, Polish Noninvasive Respiratory Support Program Study Group. Introduction of Infant Flow nasal continuous airway pressure as the standard of practice in Poland: the initial 2-year experience. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2007;8(2):109-14
13. Vanpée M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M, Zupancic JA, Pursley D, Jónsson B. Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study

between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2007;96(1):10-6; discussion 8-9

14. Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, Akinbi HT, Steichen JJ, Jobe AH. Early bubble CPAP and outcomes in ELBW preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2003;23(3):195-9
15. Pelligra G, Abdellatif MA, Lee SK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes in preterm infants: A retrospective analysis. *Paediatrics & child health*. 2008;13(2):99-103
16. Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation?. *Pediatrics*. 1999;103(5 Pt 1):961-7.
17. Aly H, Milner JD, Patel K, El-Mohandes AA. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants?. *Pediatrics*. 2004;114(3):697-702
18. Jegatheesan P, Keller RL, Hawgood S. Early variable-flow nasal continuous positive airway pressure in infants < or =1000 grams at birth. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2006;26(3):189-96
19. Zecca E, de Luca D, Costa S, Marras M, de Turris P, Romagnoli C. Delivery room strategies and outcomes in preterm infants with gestational age 24-28 weeks. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2006;19(9):569-74

PREGUNTA 4: INTUBACIÓN EN MENORES DE 28 SEMANAS CON SDR USUARIOS DE CPAP

Pregunta solicitada: En recién nacidos menores de 28 semanas con síndrome dificultad respiratoria (SDR) en tratamiento con CPAP (dispositivo de presión positiva continua) y FIO₂>40 (fracción inspirada de oxígeno), ¿se debe realizar intubación en comparación a no realizar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población:

Recién nacidos prematuros menores a 28 semanas con síndrome dificultad respiratoria en tratamiento con CPAP y FIO₂>40.

Intervención

Intubación.

Comparación

No intubación.

Desenlace (outcome)

Mortalidad y displasia broncopulmonar.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	0

Ver [link a la pregunta en L·OVE](#)

Estimador del efecto

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Intubación en menores de 28 semanas con SDR usuarios de CPAP			
Pacientes Intervención Comparación	Recién nacidos prematuros menores a 28 semanas con síndrome dificultad respiratoria en tratamiento con CPAP Intubación No intubación		
Desenlaces	Efecto	Certeza de evidencia	Mensajes clave en términos sencillos
Mortalidad	No se identificó evidencia para responder la pregunta.	--	--
Displasia broncopulmonar	No se identificó evidencia para responder la pregunta.	--	--

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

Fecha de elaboración de la tabla: 15/05/2018

Referencias

1. de Laat MW, Wiegerinck MM, Walther FJ, Boluyt N, Mol BWJ, van der Post JAM, Offringa M. (2010). [Practice guideline 'Perinatal management of extremely preterm delivery']. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 154, A2701.
2. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):171-4. doi: 10.1542/peds.2013-3442. Epub 2013 Dec 30. PubMed PMID: 24379228
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Halliday HL. (2017). European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*, 111(2), 107–125. <https://doi.org/10.1159/000448985>

PREGUNTA 5 - INSURE VS TÉCNICA TRADICIONAL EN SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN PREMATUROS

Pregunta solicitada: En recién nacidos menores de 28 semanas con síndrome dificultad respiratoria (SDR), ¿Se debe administrar surfactante por técnica INSURE, en comparación a administrar surfactante por técnica tradicional (intubación + ventilación mecánica)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria

INTERVENCIÓN

Administración de surfactante por técnica INSURE (intubación, surfactante y extubación)

COMPARACIÓN

Administración de surfactante por técnica tradicional (intubación y ventilación mecánica)

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad, displasia broncopulmonar, necesidad de ventilación mecánica, neumotórax.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontró solo una revisión sistemática [1] que incluye 4 ensayos aleatorizados pertinentes a la pregunta [2-5]. No obstante, los expertos citados en la reunión decidieron no utilizar los primarios [3-5] ya que consideraban diferente la población y/o intervención, por lo cual solo un estudio primario fue utilizado para la tabla de resumen de resultados.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	1 [1]
Estudios primarios	1 (ensayo aleatorizado) [2]

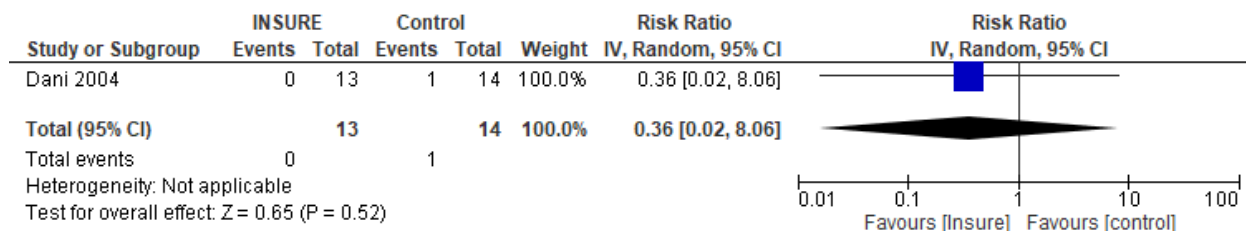
Ver resultados de "[Link a la pregunta en L·OVE](#)" en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

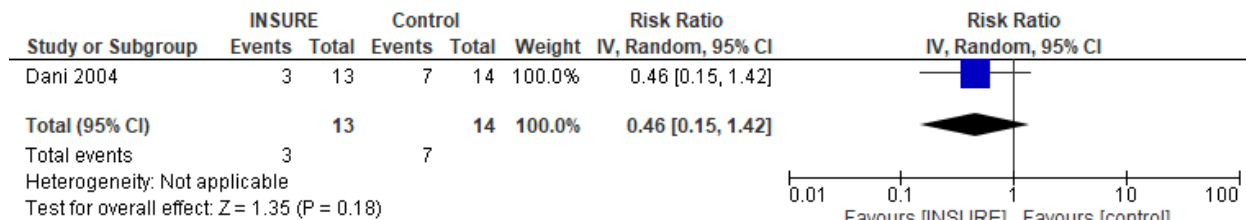
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Administración de surfactante por técnica INSURE versus intubación + ventilación mecánica en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria](#)). Considerando que la revisión sistemática identificada no incluye metanálisis, se decidió rehacerlo.

Metanálisis

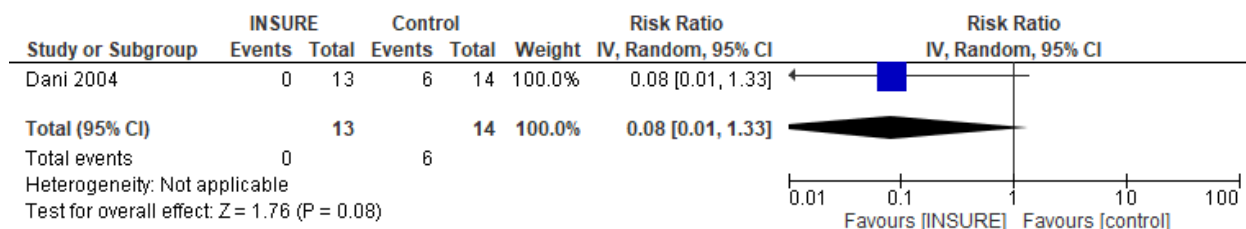
Mortalidad



Displasia broncopulmonar



Necesidad de ventilación mecánica



Pneumotórax

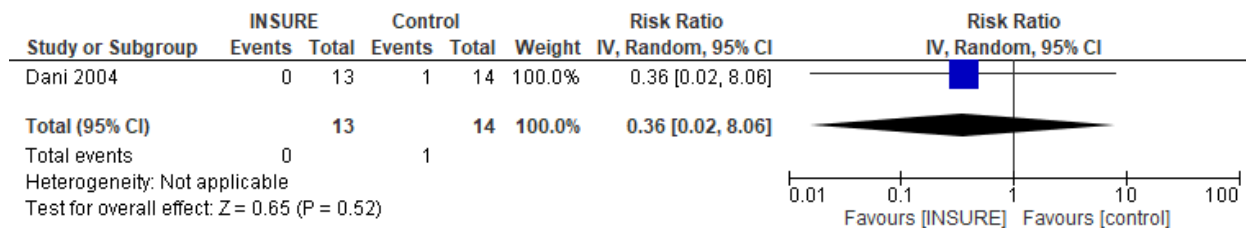


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ADMINISTRACIÓN DE SURFACTANTE POR TÉCNICA INSURE EN SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA						
Pacientes	Prematuros con síndrome de dificultad respiratoria					
Intervención	Administración de surfactante por técnica INSURE					
Comparación	Administración de surfactante por técnica tradicional (intubación + ventilación mecánica)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Técnica tradicional	CON Técnica INSURE	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,36 (0,02 a 8,06) -- (1 ensayos / 27 pacientes) [2]	71 por 1000	26 por 1000	Diferencia: 46 pacientes menos por 1000 (70 menos a 504 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No está claro si la administración de surfactante por técnica INSURE comparado con técnica tradicional disminuye la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Displasia broncopulmonar	RR 0,46 (0,15 a 1,42) -- (1 ensayos / 27 pacientes) [2]	500 por 1000	230 por 1000	Diferencia: 270 pacientes menos por 1000 (425 menos a 210 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No está claro si la administración de surfactante por técnica INSURE comparado con técnica tradicional disminuye la aparición de displasia broncopulmonar porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Necesidad de ventilación mecánica	RR 0,08 (0,01 a 1,33) -- (1 ensayos / 27 pacientes) [2]	429 por 1000	34 por 1000	Diferencia: 394 pacientes menos por 1000 (424 menos a 141 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No está claro si la administración de surfactante por técnica INSURE comparado con técnica tradicional disminuye la necesidad de ventilación mecánica porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Neumotórax	RR 0,36 (0,02 a 8,06) -- (1 ensayos / 27 pacientes) [2]	71 por 1000	26 por 1000	Diferencia: 46 pacientes menos por 1000 (70 menos a 504 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No está claro si la administración de surfactante por técnica INSURE comparado con técnica tradicional disminuye la aparición de neumotórax, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos **CON técnica tradicional** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON técnica INSURE** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo de los estudios primarios ya que todos los estudios no reportaron la secuencia de aleatorización o no fue apropiada. Además, varios de ellos no ocultaban la secuencia. También, ninguno de los ensayos fue ciego.

² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que cada extremo del intervalo conlleva una decisión diferente y a la baja cantidad de pacientes.

Evaluación del riesgo de sesgo con herramienta RoB Cochrane

Estudio	aleatorización	ocultamiento	ciegos	seguimiento	reporte selectivo	otros
Dani C 2004	unclear	low	high	low	low	low
Dum 2011	high	unclear	high	low	low	low
Huang 2013	unclear	unclear	unclear	low	low	low
Nayeri 2014	unclear	unclear	unclear	low	low	low

Fecha de elaboración de la tabla: 12/10/2017

Referencias

1. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(6):611-624.
2. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2004;113(6):e560-3.
3. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF, Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1069-76.
4. Huang XL, Chen D, Li XP, Li MY, Shen JF, Wu XS. [Clinical effectiveness of INSURE method in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2013;15(1):9-13.
5. Nayeri FS, Esmailnia Shirvani T, Aminnezhad M, Amini E, Dalili H, Moghimpour Bijani F. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: therapeutic challenge. *Acta medica Iranica*. 2014;52(8):596-600.