

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA**



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

---

INJURIA PULMONAR EN PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS CON  
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA BAJO USO DE VENTILACIÓN  
MECÁNICA VERSUS PRESIÓN POSITIVA CONTINUA DE LA VÍA AÉREA:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA

---

**Área de Investigación:**

Mortalidad materna e infantil

**Autora:**

Br.Colchado Ruíz, Dánery Noelia

**Jurado evaluador:**

**Presidente:** Luz Herlinda Cisneros Infantas

**Secretario:** Pablo Antonio Albuquerque Fernández

**Vocal:** Hugo Gervacio Peña Camarena

**Asesor:**

Peralta Chávez, Víctor

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-8960-6890>

**Trujillo – Perú**

**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/08/29

## DEDICATORIA

A mis padres, Noemí y Nelson, por darme el protagonismo en sus vidas que muchas veces no siento merecer, por ser el motivo principal para no rendirme, por el apoyo incondicional durante todos estos años y por ser un referente de superación. Espero algún día retribuirles todo lo que han hecho por mí.

A mi hermano José y a mi tía Jesenia, por ser mis confidentes y mejores amigos, por siempre creer, incluso más que yo, en mí.

A mis abuelos, María, quien siempre me dice que la única manera que encuentra de ayudarme es mediante sus oraciones, y José, a quien le quedaré debiendo verme graduada, pero que me cuida desde el cielo.

A mi primo Bryan, a mi tía Ester, a toda mi familia, muchas gracias.

A mis amigos, quienes hicieron mi pasaje por la universidad más agradable, que nuestros caminos siempre nos lleven a encontrarnos.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres, por la confianza en mí y mi proceso de aprendizaje.

A mi asesor, el doctor Víctor Peralta Chávez por su confianza y enorme apoyo a lo largo de este estudio.

Al doctor José Caballero Alvarado por orientarme en el proceso con tanta paciencia y el tiempo dedicado.

## ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCIÓN	8
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA	15
III. OBJETIVOS	15
3.1. Objetivo general	15
3.2. Objetivos específicos	15
IV. HIPÓTESIS	16
4.1 Hipótesis alterna	16
4.2 Hipótesis nula	17
V. MATERIAL Y MÉTODO	17
5.1 Diseño del estudio	17
5.2 Población y muestra	16
5.3 Criterios de elegibilidad	18
5.4 Variables	19
5.5 Definición operacional de variables	20
5.6 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios	21
5.7 Extracción y análisis de datos	21
VI. RESULTADOS	25
6.1 Descripción de los estudios	25
6.2 Riesgo de sesgo de estudios incluidos	29
6.3 Efecto del CPAP en los desenlaces	31

VII. DISCUSIÓN	46
VIII. CONCLUSIONES	50
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
X. ANEXOS	56

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Comparar la presencia de injuria pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria que usan ventilación mecánica convencional versus presión positiva continua de la vía aérea.

**MÉTODOS:** La búsqueda electrónica de artículos se llevó a cabo en: Medline-Pubmed, Scopus, Web of Science y Embase. Se tuvo en cuenta artículos de revistas indexadas en idioma castellano e inglés, sin restricciones de fecha de publicación. Obtuvimos 908 artículos, 160 fueron marcados como ilegibles por la herramienta de automatización de Rayyan, siendo eliminados. De los 748 restantes, se detectaron 126 artículos duplicados que se excluyeron. Por lo que, un total de 622 artículos fueron revisados por título y resumen y posteriormente, 22 a texto completo. Finalmente, 7 artículos cumplieron todos los requisitos y fueron incluidos en esta revisión, constituidos por 3 ensayos y 4 cohortes. El riesgo de sesgo se realizó a través de las escalas RoB2 y Newcastle-Ottawa respectivamente. El análisis estadístico se llevó a cabo en RevMan 5.4.

**RESULTADOS:** Se demostró que el uso de CPAP en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de distrés respiratorio reduce el riesgo de eventos de injuria pulmonar en comparación al uso de ventilación mecánica.

**CONCLUSIONES:** La presente revisión afirma que el uso de CPAP reduce el riesgo de eventos de injuria pulmonar en comparación a la ventilación mecánica en el tratamiento de prematuros menores de 34 semanas con síndrome de distrés respiratorio.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome de distrés respiratorio, presión positiva continua en la vía aérea, ventilación mecánica, Injuria pulmonar.

## **ABSTRACT**

**AIM:** To compare the presence of lung injury in preterm infants less than 34 weeks gestational age with respiratory distress syndrome using conventional mechanical ventilation versus continuous positive airway pressure.

**METHODS:** The electronic research of articles was carried out in Medline-Pubmed, Scopus, Web of Science and Embase. Articles from indexed journals in Spanish and English were taken into account, without any publication date restriction. We obtained 908 articles, 160 were marked as ineligible by Rayyan's automation tool, being eliminated. Remaining 748 articles, 126 were detected as duplicated and were excluded. Therefore, a total of 622 articles were reviewed by title and abstract and later, 22 as full text. Finally, 7 articles met all the requirements and were included in this review, 3 of them were trials and 4 cohorts. The risk of bias was made using RoB2 and Newcastle-Ottawa scales, respectively. Statistical analysis was carried out in RevMan 5.4

**RESULTS:** The use of CPAP in premature infants under 34 weeks with respiratory distress syndrome was shown to reduce the risk of pulmonary injury events compared to the use of mechanical ventilation

**CONCLUSIONS:** The present review affirms that the use of CPAP reduces the risk of lung injury events compared to mechanical ventilation in the treatment of preterm infants less than 34 weeks with respiratory distress syndrome.

**KEY WORDS:** respiratory distress syndrome, continuous positive airway pressure, mechanical ventilation, lung injury.

## I. INTRODUCCIÓN

La prematuridad es un problema de salud pública de alta prioridad en la población infantil, representa la principal causa de hospitalización en las unidades neonatales. Estudios realizados en 184 países indican que los nacimientos prematuros fluctúan entre 5 y 18% del total de nacimientos.<sup>1</sup> En Perú, la tasa de nacimientos prematuros es del 7%.<sup>2</sup> De todos los recién nacidos que mueren, 60 a 80% son prematuros, peor aún, 60% de los que sobreviven presenta algún tipo de discapacidad neurológica que se extiende a lo largo de su vida, derivando en enormes costos físicos, psicológicos y económicos; por ello, la prematuridad es un importante determinante de la mortalidad y morbilidad neonatal.<sup>3,4</sup>

Una de las principales razones de la morbimortalidad del prematuro, es el síndrome de dificultad respiratoria, debido a la inmadurez de las estructuras pulmonares. El cuadro clínico, radiológico e histológico son característicos, ocurre por déficit o ausencia de surfactante en la superficie alveolar. La alteración funcional y patológica más relevante, es la disminución del volumen pulmonar causada por el progresivo colapso de gran parte de las unidades alveolares, lo cual produce atelectasias, disminución del intercambio gaseoso e hipoxia y acidosis severa<sup>5,6,7</sup> Se presenta sobre todo en los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y con peso menor de 1200 gramos. La incidencia y gravedad, tiene una relación inversamente proporcional a la edad gestacional.<sup>4,6,8,9.</sup>

En el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria la ventilación asistida es esencial. La ventilación mecánica expande el pulmón atelectásico, optimizando el volumen pulmonar para una distribución uniforme de los volúmenes a presiones establecidas,



evitando el colapso alveolar y la distensión excesiva, a medida que se produce el surfactante y la función pulmonar mejora. La finalidad es lograr una adecuada oxigenación y ventilación.<sup>10,11,12.</sup>

Aunque la ventilación mecánica convencional representa el tratamiento principal de la dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro, su aplicación modifica de manera importante la fisiología normal del sistema respiratorio y de otros órganos, produciendo injuria pulmonar y sistémica, siendo los recién nacidos prematuros los más susceptibles. Es más grave en prematuros menores de 1500 gramos de peso al nacer.<sup>13, 14, 15.</sup> La injuria pulmonar se inicia al aplicar repetidamente una tensión extremadamente elevada que altera la integridad fibroesquelética del tracto respiratorio, la microvascularización, la vía aérea de pequeño calibre distal y tejidos de sostén del sistema respiratorio. Algunos autores señalan, que aún sin elevadas presiones intratorácicas y sin el empleo de grandes volúmenes corrientes, las variaciones tensionales, deformación y distensión de tejidos pulmonares por la ventilación asistida rompe las paredes alveolares y ocasiona eventos de mecano transducción y liberación de citocinas proinflamatorias que se trasladan al flujo sanguíneo pulmonar y sistémico, provocando lesión sobre órganos a distancia del pulmón, afectando el estado y pronóstico del paciente<sup>6, 16,17</sup>

Las consecuencias de la ventilación mecánica, denominadas injuria pulmonar inducida por ventilación mecánica, incluyen: volutrauma, barotrauma; abarca patologías como: enfisema intersticial alveolar, enfisema subcutáneo, pneumomediastino, pneumoperitoneo y neumotórax. Atelectotrauma, biotrauma y rheotrauma<sup>18,19,20.</sup> Las complicaciones varían entre 25 y 100%, incluyen: Neumotórax, neumomediastino, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, persistencia del ductus arterioso,

retinopatía de la prematuridad y neumonía.<sup>21,22,23</sup> La Displasia Broncopulmonar (DBP), es la complicación más frecuente, genera gran impacto en la salud infantil, con estancias hospitalarias prolongadas, con morbilidad a corto y largo plazo, ocasionando alta carga asistencial y familiar, y altos costos en salud y sociales<sup>14,19,24</sup>.

Torres-Castro C, et al.<sup>16</sup>, en un estudio analítico retrospectivo en recién nacidos, que hicieron uso de la ventilación mecánica, encontró que 40 de los 53 pacientes seleccionados, presentaron complicaciones pulmonares. Se destacaron: atelectasia 35%, neumonía 27.5%, neumotórax 15%, displasia broncopulmonar 15%, neumomediastino 15% y hemorragia pulmonar 2.5%.

Robaina G, Riesgo S, López M.<sup>20</sup> en un estudio transversal realizado entre el 2008 y 2014, cuya finalidad fue evaluar la evolución en recién nacidos pretérminos menores de 1500 gramos, según modos de ventilación mecánica invasiva utilizados, encontraron que de los 87 recién nacidos estudiados, los que recibieron ventilación mecánica convencional tuvieron mayor supervivencia (80,3 vs. 56,3%), menor frecuencia de neumotórax (4,2 vs. 31,3%) y menor necesidad de repetidas dosis de surfactante (36,6 vs. 68,8%).

López M.<sup>25</sup> en un estudio descriptivo transversal, retrospectivo, no experimental, realizado en 120 neonatos, con la finalidad de detectar las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica, encontró que la neumonía no específica y el neumotórax fueron las más frecuentes.

En artículos realizados en países de primer mundo no se hallaron disparidades relevantes. Principi T, Fraser D, Morrison G, et al.<sup>26</sup> expone: una tasa de 114

complicaciones por usar 1000 días soporte ventilatorio en pacientes pediátricos. Al ser un estudio con una población con un rango etario bastante extenso, se describe una prevalencia de complicaciones secundarias al uso ventilación de 40%, siendo la atelectasia (17%) la complicación más frecuente.

Soto P, et al.<sup>27</sup> Realizaron un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y ambispectivo, entre 2011 y 2012. En una muestra de 172 recién nacidos que habían empleado ventilación mecánica en algún momento durante su tratamiento. Los resultados mostraron que las complicaciones más frecuentes fueron: bloqueo aéreo (33.3%), bronconeumonía adquirida (17.5%) y displasia broncopulmonar (12.3%). Las complicaciones fueron 3.6 veces más comparando los pacientes ventilados por 96 horas que los pacientes ventilados por menos de 96 horas (42.3% vs 11.7%).

Para evitar el uso de ventilación mecánica en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, se introduce el concepto de presión positiva continua en la vía aérea, con siglas CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Las investigaciones muestran como el soporte ventilatorio con CPAP en comparación con la ventilación mecánica convencional, ha demostrado ser una alternativa de soporte respiratorio no invasiva, sencilla y efectiva. En recién nacidos que respiran espontáneamente, es un método que evita la intubación endotraqueal y los efectos adversos de la ventilación mecánica en los pulmones de los recién nacidos prematuros, como la reducción de la depuración mucociliar, los daños en la mucosa y la neumonía, minimizando el barotrauma y volutrauma de las vías respiratorias y el parénquima. Asimismo, dentro de los efectos fisiológicos del CPAP se encuentra la prevención del colapso alveolar y la estabilización de la capacidad residual funcional, por lo cual se reducen las derivaciones pulmonares y

se obtiene una mejor oxigenación. De la misma manera, estabiliza la vía aérea de grande y pequeño calibre. Así es que al prevenir el cierre alveolar y reabrirlo en cada respiración, este mecanismo ventilatorio puede preservar la función del surfactante. Debido a su efecto beneficio su uso se ha incrementado y generalizado especialmente en los niños prematuros en las unidades de cuidados intensivos neonatales. <sup>28,29, 30, 31,32</sup>

El CPAP tradicional con cierre hidráulico, llamado “CPAP de burbujas” ha sido en la última década la base del tratamiento con CPAP. <sup>30</sup> Este incrementa la capacidad residual funcional y mejora la distensibilidad pulmonar, impide el colapso alveolar, mejora la oxigenación al reducir los problemas de ventilación perfusión, aminora el esfuerzo respiratorio, estimula y activa los receptores del centro respiratorio. Su uso se relaciona con un menor lapso de empleo de soporte ventilatorio y reducción de la mortalidad, evita daños durante la extubación. Sin embargo, la fuga de aire y el traumatismo nasal se informan frecuentemente como evento adverso relacionado con CPAP, El neumotórax y el enfisema intersticial pulmonar sería el resultado de un traumatismo por cizallamiento ligado a la repetida y cíclica expansión de los alveolos colapsados<sup>32,33</sup>.

Aparicio y Modesto. <sup>35</sup>, en un ensayo clínico aleatorizado y controlado multicéntrico evaluaron si el apoyo ventilatorio precoz con CPAP, después del parto comparado con intubación y ventilación electiva, reduce el número de nuevos casos de displasia broncopulmonar o muerte en prematuros de 25 y 28 semanas de edad gestacional. De 616 recién nacidos del estudio, 310 se asignaron al grupo de CPAP y 306 al de intubación y ventilación electiva. Los resultados mostraron que la instauración precoz de CPAP, no reduce la tasa de mortalidad o requerimientos de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional, comparado con los que recibieron intubación y ventilación electiva, no

obstante, dichas tasas se redujeron temporalmente a los 28 días de nacidos. CPAP genera mayor incidencia de neumotórax y requiere un mayor uso de metil-xantinas, pero, aminora notablemente el requerimiento de surfactante.

Pérez L. et al.<sup>29</sup> en una investigación retrospectiva de cohorte, en neonatos de 28 a 32 semanas de gestación carentes de surfactante con el objetivo de contrastar la aparición de nuevos fenómenos desfavorables en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria y cuyo tratamiento consistía en surfactante y uso de ventilación mecánica o CPAP de burbuja. El estudio abarcó a 147 neonatos con ventilación mecánica asistida y 176 con CPAP, en los resultados se observó que ningún grupo de estudio desarrolló asfixia perinatal, ni apnea. La incidencia de neumopatía crónica, hemorragia ventricular y sepsis es menor con el uso de CPAP.

En un estudio observacional descriptivo analítico de corte transversal y retrospectivo, que se realizó a todos los recién nacidos menores de 1500 gramos que nacieron en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 1º de Enero del 2002 hasta el 31 de diciembre del 2004 que presentaron Síndrome de Dificultad Respiratoria, se reportó que de aquellos que utilizaron CPAP nasal como soporte ventilatorio se presentaron 4 casos de neumotórax (12%). Mientras que, para aquellos que utilizaron ventilación mecánica se presentaron 12 casos de Displasia Broncopulmonar (46%) y 1 sólo caso de neumotórax (4%), concluyendo que la principal complicación del CPAP fue el neumotórax y de la ventilación mecánica fue la Displasia Broncopulmonar.<sup>36</sup>

Aunque la evidencia en estudios animales y estudios comparativos en humanos es bastante convincente respecto a la importancia clínica de los efectos de los diferentes tipos de tratamiento respiratorio en recién nacidos prematuros<sup>6</sup>. Es necesario seleccionar,

evaluar críticamente y resumir la mayor evidencia disponible con respecto a los efectos de la ventilación mecánica y presión positiva continua de la vía aérea con cierre hidráulico (CPAP), de tal modo, que en esta era de la medicina basada en la evidencia, este estudio sirva como herramienta para guiar la toma de decisiones, respecto al manejo respiratorio del recién nacido prematuro menor de 34 semanas de edad gestacional.

## **II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA**

¿Existe mayor incidencia de eventos de injuria pulmonar en recién nacidos prematuros de menos de 34 semanas de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria que usan ventilación mecánica convencional en comparación con presión positiva continua de la vía aérea?

## **III. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo general:**

Comparar la presencia de injuria pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria que usan ventilación mecánica convencional en comparación con presión positiva continua de la vía aérea.

### **3.2. Objetivos específicos:**

- 3.2.1. Comparar la incidencia de displasia broncopulmonar en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de dificultad respiratoria que usan ventilación mecánica convencional vs. CPAP
- 3.2.2. Contrastar la incidencia de neumotórax en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de dificultad respiratoria usuarios de ventilación mecánica vs. CPAP
- 3.2.3. Comparar la incidencia de enfisema pulmonar intersticial en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de dificultad respiratoria con uso de ventilación mecánica vs. CPAP

- 3.2.4. Contrastar el tiempo de soporte ventilatorio en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de dificultad respiratoria usuarios de ventilación mecánica vs. CPAP
- 3.2.5. Comparar el requerimiento de surfactante que presentaron prematuros menores de 34 semanas con síndrome de dificultad respiratoria usuarios de ventilación mecánica vs. CPAP
- 3.2.6. Comparar el tiempo de estancia hospitalaria en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de dificultad respiratoria usuarios de ventilación mecánica vs. CPAP
- 3.2.7. Comparar la incidencia de desenlaces extrapulmonares como persistencia del ductus arterioso, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular grado III y IV y sepsis presentes en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de dificultad respiratoria usuarios de ventilación mecánica vs. CPAP
- 3.2.8. Contrastar el índice de mortalidad en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de dificultad respiratoria usuarios de ventilación mecánica vs. CPAP

#### **IV. HIPÓTESIS**

##### **4.1. Hipótesis alterna (Ha):**

Existe mayor incidencia de injuria pulmonar en prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria usuarios



de ventilación mecánica convencional en comparación con presión positiva continua de la vía aérea

#### **4.2. Hipótesis nula (H0):**

Existe mayor injuria pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria que usan presión positiva continua de la vía aérea en comparación con ventilación mecánica convencional

### **V. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **5.1. Diseño del estudio:**

Revisión sistemática

#### **5.2. Población y muestra**

5.2.1. Población de estudio: Estudios originales primarios de revista indexada en idioma inglés o castellano, sin límite de fecha de publicación que contenga el tema considerado.

5.2.2. Muestra:

A. Unidad de análisis: Representada por siete artículos originales, tres de ellos ensayos clínicos aleatorizados y 4 cohortes, que describan los eventos de injuria pulmonar en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria que usan ventilación mecánica convencional versus presión positiva continua de la vía aérea.

B. Unidad de muestreo: No aplica.

C. Tamaño de la muestra: No aplica.

### **5.3. Criterios de elegibilidad**

#### 5.3.1. Tipos de estudio:

Artículos originales de revistas indexadas, a nivel nacional e internacional a texto completo publicados en base de datos electrónicas, cuyo diseño de estudio hayan sido ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales

#### 5.3.2. Tipos de participantes:

Prematuros menores de 34 semanas con diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio

#### 5.3.3. Tipos de intervención

A. Exposición: presión positiva continua de la vía aérea.

B. Comparación: Ventilación mecánica convencional

#### 5.3.4. Tipos de desenlaces

##### A. Desenlaces primarios

###### a. Injuria pulmonar

- Neumotórax
- Displasia broncopulmonar
- Enfisema pulmonar intersticial

##### B. Desenlaces secundarios

- a. Tiempo de soporte ventilatorio
- b. Requerimiento de surfactante
- c. Estancia hospitalaria
- d. Desenlaces extrapulmonares

- Persistencia del ductus arterioso
- Enterocolitis necrotizante
- Retinopatía del prematuro
- Hemorragia intraventricular grado III y IV
- Sepsis

e. Mortalidad

#### 5.4. Variables (TABLA 1)

VARIABLES	CATEGORÍA	CRITERIOS DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>INDEPENDIENTE</b>				
Ventilación mecánica	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
CPAP	Sí- No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
<b>DEPENDIENTE</b>				
Neumotórax	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
Displasia broncopulmonar	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
Enfisema pulmonar intersticial	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
Días recibiendo soporte ventilatorio	Días	Registros clínicos	Cuantitativa discreta	Razón
Requerimiento de surfactante	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
Estancia hospitalaria	Días	Registros clínicos	Cuantitativa discreta	Razón
Persistencia del ductus arterioso	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
Enterocolitis necrotizante	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
Retinopatía del prematuro	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal

Hemorragia intraventricular grado III y IV	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
Sepsis	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
Mortalidad	Sí - No	Registros clínicos	Cualitativa dicotómica	Nominal
<b>INTERVINIENTE</b>				
Edad gestacional	Semanas de vida	Registros clínicos	Cuantitativa discreta	Razón
Peso al nacer	Gramos	Registros clínicos	Cuantitativa continua	Razón
Apgar	1-10 puntos	Registros clínicos	Cuantitativa discreta	Intervalo
PEEP	cm H <sub>2</sub> O	Registros clínicos	Cuantitativa discreta	Razón

### 5.5. Definición operacional de variables (TABLA 2)

<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	Presencia de ventilación mecánica en el recién nacido prematuro menor de 34 semanas de edad gestacional, registrado en los artículos.
<b>CPAP</b>	Presencia de estrategia de asistencia respiratoria por medio de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP de burbuja) en el recién nacido prematuro menor de 34 semanas de edad gestacional, registrado en los artículos.
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<b>INJURIA PULMONAR</b>	Presencia de daño pulmonar producido como resultado de la ventilación mecánica o CPAP en el nacido prematuro menor de 34 semanas de edad gestacional, registrado en los artículos.
<b>VARIABLE INTERVINIENTE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<b>EDAD GESTACIONAL</b>	Recién nacidos que al nacer presentaron menos de 34 semanas de edad gestacional que reciben ventilación mecánica o presión positiva continua de la vía aérea, registrado en los artículos.

<b>PESO AL NACER</b>	Peso en gramos al nacer de los recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional que reciben ventilación mecánica o presión positiva continua de la vía aérea, registrado en los artículos
<b>APGAR</b>	Puntuación Apgar (1-10) que recibieron los prematuros menores de 34 semanas al 1 minuto y 5 minutos de su nacimiento

## 5.6. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Búsqueda electrónica: Teniendo en cuenta el enfoque PICO y el tipo de estudios, se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE-Pubmed, SCOPUS, Web of Science y Embase. Las búsquedas se limitaron a publicaciones en inglés y castellano sin ninguna restricción por fecha de publicación. Los términos y estrategias de búsqueda utilizadas se encuentran en el apartado de Anexos.

Después de que la estrategia de búsqueda sea aprobada por el equipo de investigadores, se realizó la búsqueda electrónica obteniendo en Pubmed-Medline 111 artículos, en SCOPUS 611, Web of Science con 79 y Embase con 107 artículos. Logrando un total de 908 artículos originales, los cuales fueron descargados en formato ris para su posterior almacenamiento en la plataforma Rayyan.

## 5.7. Extracción y análisis de datos

5.7.1. Selección de estudios: Después de aplicar la estrategia de búsqueda que generó 908 resultados, y haberlos exportado a Rayyan, 160 registros fueron marcados como ilegibles por la herramienta de automatización usada por lo que fueron eliminados, por ende 748 artículos se encontraban disponibles.

Seguidamente, se detectaron 126 artículos duplicados, razón por la cual también fueron excluidos. Contando con 622 artículos, dos revisores (NCR, BMS) evaluaron de forma independiente (con la opción “blindo on” activada) cada artículo según el título y el resumen. Posteriormente, los 22 artículos restantes se examinaron, por ambos revisores, a texto completo y 15 de ellos fueron excluidos por diseño de estudio incorrecto, tipo de estudio incorrecto y población incorrecta, es así que se incluyó únicamente aquellos artículos que cumplieron todos los criterios de selección que fue un número de 7 registros. Cualquier conflicto fue resuelto por medio de la discusión entre los evaluadores y en caso de no llegar a un acuerdo se consultó con un tercer autor (JCA). El proceso de selección se presenta en la Figura N° 1.

- 5.7.2. Extracción y manejo de datos: De los 7 artículos incluidos, se elaboró una tabla de extracción de datos en el programa Excel, dicha tabla incluía: autor (año), país, tipo de estudio, n° de participantes, grupos, edad gestacional, peso al nacer, apgar al 1´, apgar a 5´, desenlaces primarios, que incluye injuria pulmonar y desenlaces secundarios.
- 5.7.3. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios incluidos: Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizó la herramienta de Rob2 en el caso de los ensayos clínicos aleatorizados y de Newcastle-Ottawa para los estudios observacionales. Se empleó la plataforma Review manager 5.4 para generar las gráficas presentadas más adelante.
- 5.7.4. Medidas del efecto del tratamiento: Para analizar los datos cualitativos dicotómicos utilizamos riesgos relativos (RR) con sus respectivos intervalos

de confianza al 95% (IC 95%). Asimismo, para las variables cuantitativas fueron evaluadas según media aritmética y desviación estándar.

5.7.5. Evaluación de la heterogeneidad: Se evaluó la heterogeneidad entre los estudios utilizando la estadística  $I^2$ .

5.7.6. Aspectos éticos: Debido a que se trata de un estudio secundario, la presente investigación cuenta con la exoneración de la revisión por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

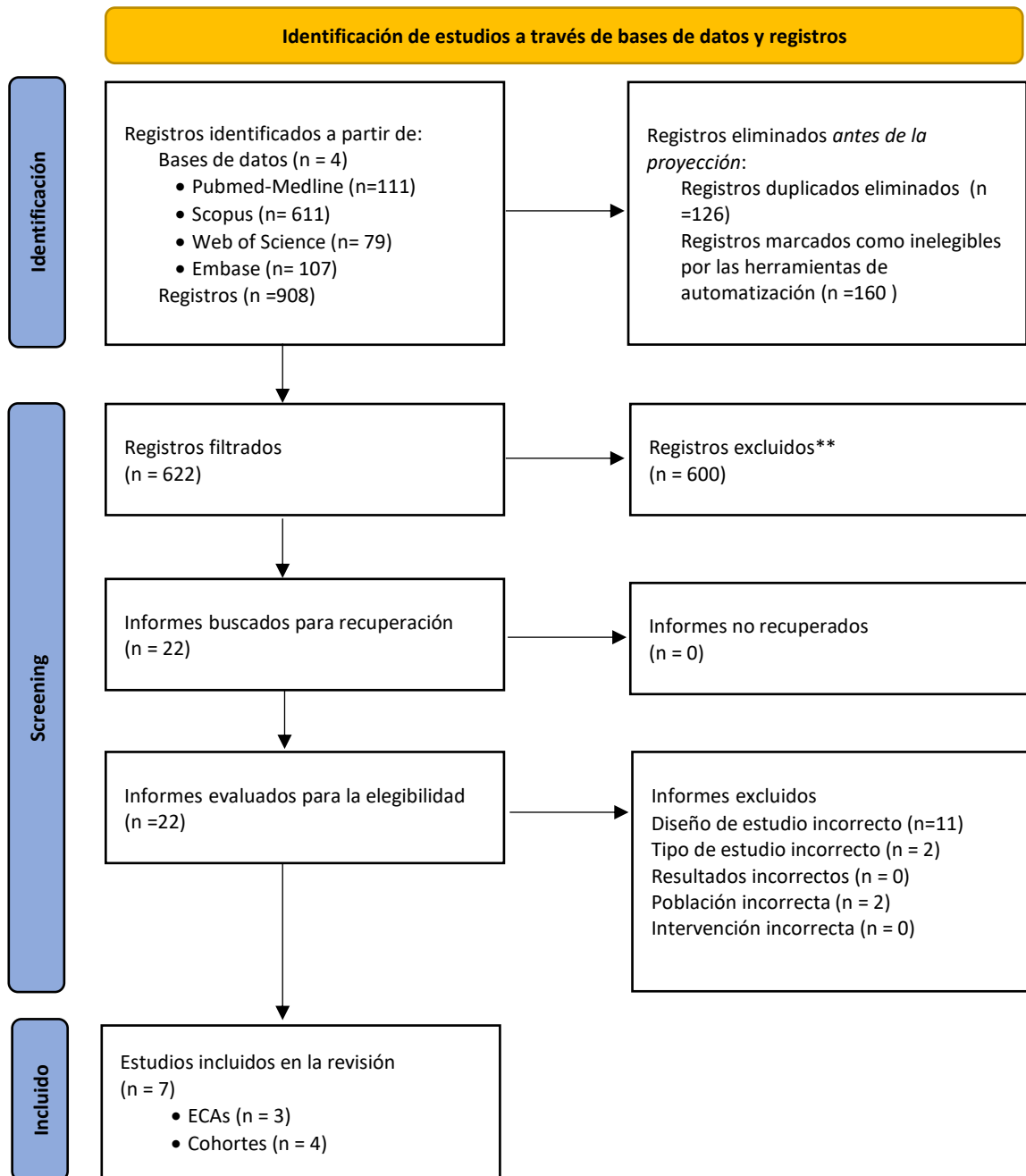


FIGURA N°1: Flujograma PRISMA



## **VI. RESULTADOS**

### **6.1 Descripción de los estudios**

#### **Resultados de la búsqueda y selección de estudios**

Un total de 908 artículos fueron evaluados (figura 1). El programa Rayyan marcó como inelegibles 160 artículos que fueron eliminados junto con los 126 artículos duplicados que se registraron. De los restantes, 600 fueron excluidos en el tamizaje a título y resumen. Veintidós artículos fueron evaluados a texto completo y siete artículos fueron incluidos en esta revisión sistemática. (figura 1)

#### **A. Características de estudios incluidos**

La presente revisión sistemática incluye 7 artículos, cuatro de ellos son cohortes y 3 corresponde a ensayos clínicos aleatorizados. En la tabla N°3, 4 y 5 se encuentran las características de cada estudio primario.

El total de individuos evaluados fue de 1517 participantes. Se llevaron a cabo en E.E.U.U, Turquía, Australia, Italia y Chile entre el 2005 y el 2018. La media de la edad gestacional de todos los estudios fue de 27.40 semanas (95%CI: 24-29.8), la media del peso al nacer fue de 991.20 g (95%CI: 598.5- 1240.33). Todos los artículos nos permitieron extraer desenlaces primarios, excepto un ensayo clínico aleatorizado, Roehr, et. al. En cuanto a los desenlaces secundarios, todos los estudios primarios contribuyeron en diferente medida, excepto König, et, al. una cohorte retrospectiva que no aportó ningún dato en ésta categoría.

CARACTERÍSTICAS DE ESTUDIOS INCLUIDOS (TABLA 3)

AUTOR, AÑO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	N°	GRUPOS	EDAD GESTACIONAL (MEDIA ± DE)	PESO AL NACER (MEDIA ± DE)	APGAR 1' (MEDIA ± DE)	APGAR 5' (MEDIA ± DE)
Ammari (2005)	E.E.U.U	Cohorte retrospectivo	261	Grupo Ventilator started (n=32) Grupo CPAP started (n= 229) Grupo CPAP failure (n= 55) Grupo CPAP success (n= 174)	Grupo Ventilator started: 24 ± 0.55 Grupo CPAP started: 27 ± 0.50 Grupo CPAP failure: 25 ± 0.35 Grupo CPAP success: 28 ± 0.26	Grupo Ventilator started: 598.5 ± 67.82 Grupo "CPAP started": 900 ± 32.90 Grupo CPAP failure: 668.75 ± 33.77 Grupo CPAP success: 971.75 ± 36.65	Grupo Ventilator started: 2 ± 0.94 Grupo CPAP started: 6 ± 0.45 Grupo CPAP failure: 6 ± 0.61 Grupo CPAP success: 7 ± 0.61	Grupo Ventilator started: 7 ± 0.61 Grupo CPAP started: 8 ± 0.20 Grupo CPAP failure: 7.95 ± 0.35 Grupo CPAP success: 8 ± 0.20
Celik (2018)	Turquía	Cohorte retrospectivo	193	Grupo nCPAP (n=113) Grupo MV (n=80)	Grupo nCPAP 29.07 ± 1.99 Grupo MV 28.61 ± 2.01	Grupo nCPAP 1321.16 ± 325.44 Grupo MV 1240.33 ± 366.19	Grupo nCPAP 6.19 ± 1.29 Grupo MV 6.08 ± 1.42	Grupo nCPAP 7.63 ± 1.01 Grupo MV 7.45 ± 1.11
Dani (2010)	Italia	Cohorte retrospectivo	125	Grupo MV (n= 30) Grupo INSURE (n= 75) Grupo NCPAP (n=20)	Grupo MV 25.7 ± 1.9 21 Grupo INSURE 27.1 ± 2.0 Grupo NCPAP 27.6 ± 1.5	Grupo MV 739 ± 210 Grupo INSURE 855 ± 249 Grupo NCPAP 975 ± 199	No refiere	Grupo MV: 6.75 ± 0.82 Grupo INSURE: 6.5 ± 2.27 Grupo NCPAP: 7.75 ± 0.82
konig (2014)	Australia	Cohorte retrospectivo	289	Grupo NIV (n= 150) Grupo SURF&MV (n= 139)	Grupo NIV: 28.96 ± 0.42 Grupo SURF&MV: 28.38 ± 0.49	Grupo NIV: 1218 ± 258 Grupo SURF&MV: 1124 ± 216	No refiere	No refiere
Morley (2008)	Australia	Ensayo clínico aleatorizado	610	Grupo CPAP (n= 307) Grupo Intubation (n= 303)	Grupo CPAP: 26.91 ± 1.0 Grupo Intubation: 26.87 ± 1.0	Grupo CPAP: 964 ± 212 Grupo Intubation: 952 ± 217	No refiere	Grupo CPAP: 8.75 ± 0.14 Grupo Intubation: 8.25 ± 0.38
Roehr (2011)	Australia	Ensayo clínico aleatorizado	39	Grupo CPAP (n= 17) Grupo Intubation (n= 22)	Grupo CPAP: 26.9 ± 1.3 semanas Grupo Intubation: 26.5 ± 1.2 semanas	Grupo CPAP: 997 ± 269 Grupo Intubation: 933 ± 270	No refiere	Apgar a los 5' <8 Grupo CPAP: 5/17 Grupo Intubation: 12/22
Tapia (2012)	Chile	Ensayo clínico aleatorizado	256	Grupo CPAP/INSURE (n= 131) Grupo Oxygen/MV (n= 125)	Grupo CPAP/INSURE: 29.8 ± 2.4 semanas Grupo Oxygen/MV: 29.5 ± 2.2 semanas	Grupo CPAP/INSURE: 1196 ± 194.8 Grupo Oxygen/MV: 1197 ± 189.2	No refiere	Grupo CPAP/INSURE: 8.25 ± 1.43 Grupo Oxygen/MV: 8 ± 1.72

DESENLACES PRIMARIOS DE ARTÍCULOS INCLUIDOS (TABLA 4)

AUTOR, AÑO	DESENLACES PRIMARIOS
	INJURIA PULMONAR
Ammari (2005)	<p><b>NEUMOTÓRAX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Ventilator started: CPAP failure AOR 2.06 [0.82, 5.15]</li> <li>- Grupo CPAP failure: CPAP success: AOR 5.23 [1.60, 17.12]</li> </ul> <p><b>CLD (ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA) CUALQUIER SEVERIDAD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Ventilator started: CPAP failure AOR 1.83 [0.85, 3.94]</li> <li>- Grupo CPAP failure: CPAP success: AOR 2.77 [1.50, 5.11]</li> </ul> <p><b>CLD (MODERADO- SEVERO)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Ventilator started: CPAP failure AOR 0.83 [0.19, 3.68]</li> <li>- Grupo CPAP failure: CPAP success: AOR 2.32 [0.69, 7.83]</li> </ul>
Celik (2018)	<p><b>NEUMOTÓRAX:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo nCPAP 6/113</li> <li>- Grupo MV 3/80</li> </ul> <p><b>DBP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo nCPAP 20/113: leve(n=4), moderado (n=10), severo (n=6)</li> <li>- Grupo MV 19/80: leve(n=6), moderado (n=9), severo (n=4)</li> </ul>
Dani (2010)	<p><b>NEUMOTÓRAX:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo MV: 3/30</li> <li>- Grupo INSURE 2/75</li> <li>- Grupo NCPAP 0/20</li> </ul> <p><b>DBP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo MV 6/30</li> <li>- Grupo INSURE 8/75</li> <li>- Grupo NCPAP 1/20</li> </ul>
konig (2014)	<p><b>DBP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo NIV: 17/150</li> <li>- Grupo SURF&amp;MV 23/139</li> </ul>
Morley (2008)	<p><b>NEUMOTÓRAX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP: 28/307</li> <li>- Grupo Intubation: 9/303</li> </ul> <p><b>ENFISEMA PULMONAR INTERSTICIAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP:17/307</li> <li>- Grupo Intubation: 11/303</li> </ul>
Roehr (2011)	<p><b>FUNCIÓN PULMONAR</b></p> <p><b>Tidal volume, VT (ml/kg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP 5.50</li> <li>- Grupo Intubation 5.57</li> </ul> <p><b>Respiratory rate, RR (1/min)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP 41</li> <li>- Grupo Intubation 48</li> </ul> <p><b>Minute ventilation, V'E (ml/min/kg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP 223</li> <li>- Grupo Intubation 265</li> </ul> <p><b>Respiratory compliance, Crs (ml/cm H2O/kg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP 0.99</li> <li>- Grupo Intubation 0.82</li> </ul> <p><b>Respiratory resistance, Rrs (cm H2O/l/s)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP 66.6</li> <li>- Grupo Intubation 70.3</li> </ul> <p><b>Functional residual capacity, FRC (ml/kg)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP 19.3</li> <li>- Grupo Intubation 17.7</li> </ul>
Tapia (2012)	<p><b>NEUMOTÓRAX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP/INSURE 3,1</li> <li>- Grupo Oxygen/MV 5,6</li> </ul> <p><b>DBP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo CPAP/INSURE 8,4</li> <li>- Grupo Oxygen/MV 9,6</li> </ul>

DESENLACES SECUNDARIOS DE ARTÍCULOS INCLUIDOS (TABLA 5)

AUTOR , AÑO	DESENLACES SECUNDARIOS								
	REQUERIMIENTO DE SURFACTANTE	TIEMPO DE SOPORTE VENTILATORIO (MEDIA ± DE)	ESTANCIA HOSPITALARIA (MEDIA ± DE)	DESENLACES EXTRAPULMONARES					
				PDA	NEC	ROP	IVH GRADO III Y IV	SEPSIS	MORTALIDAD
Ammari (2005)	No refiere	Grupo Ventilator started: 50 ± 19.05 Grupo CPAP started: 3 ± 0.55	Grupo Ventilator started: 50 ± 19.05 Grupo CPAP started: 3 ± 0.55	Grupo Ventilator started:AOR: 0.40 [0.22, 0.75] Grupo CPAP started: AOR: 0.95 [0.58, 1.57]	Grupo Ventilator started:AOR: 0.82 [0.27, 2.47] Grupo CPAP started: AOR: 1.35 [0.53, 3.45]	Grupo Ventilator started:AOR: 0.78 [0.32, 1.88] Grupo CPAP started: AOR: 1.25 [0.68, 2.32]	Grupo Ventilator started:AOR:2.71 [1.29, 5.67] Grupo CPAP started: AOR: 2.20 [1.03, 4.69]	No refiere	Grupo Ventilator started: 21/32 Grupo CPAP started: 20/229
Celik (2018)	No refiere	Grupo nCPAP: 3.29 (2.1-2.58) Grupo MV: 6.48 (1.67-9.36)	Grupo nCPAP: 40.72 ± 28.34 Grupo MV: 47.43 ± 23.75	Grupo nCPAP: 16/113 Grupo MV: 15/80	No refiere	Grupo nCPAP: 14/113 Grupo MV: 14/80	Grupo nCPAP: 10/113 Grupo MV: 11/80	No refiere	Grupo nCPAP: 7/113 Grupo MV: 5/80
Dani (2010)	No refiere	No refiere	Grupo MV: 34.9 ± 24.1 Grupo INSURE: 40.2 ± 19.8 Grupo NCPAP: 26.8 ± 16.5	Grupo MV: 5/30 Grupo INSURE: 57/75 Grupo NCPAP: 10/20	Grupo MV: 2/30 Grupo INSURE: 2/75 Grupo NCPAP: 0/20	Grupo MV: 2/30 Grupo INSURE: 3/75 Grupo NCPAP: 0/20	Grupo MV: 4/30 Grupo INSURE: 1/75 Grupo NCPAP: 0/20	Grupo MV: 15/30 Grupo INSURE: 21/75 Grupo NCPAP: 1/20	Grupo MV: 14/30 Grupo INSURE: 7/75 Grupo NCPAP: 0/20
konig (2014)	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere
Morley (2008)	Grupo CPAP: 117/307 Grupo Intubation: 233/303	Grupo CPAP: 22.25 ± 9.53 Grupo Intubation: 26 ± 10.97	Grupo CPAP: 75.75 ± 9.53 Grupo Intubation: 80 ± 9.24	Grupo CPAP: 100/307 Grupo Intubation: 112/303	Grupo CPAP: 12/307 Grupo Intubation: 15/303	Grupo CPAP: 163/307 Grupo Intubation: 180/303	Grupo CPAP: 27/307 Grupo Intubation: 28/303	No refiere	Grupo CPAP: 20/307 Grupo Intubation: 18/303
Roehr (2011)	Grupo CPAP 11/17 Grupo Intubation 22/22	Grupo CPAP: 30.75 ± 14.14 Grupo Intubation: 42.5 ± 19.61	Grupo CPAP: 74.5 ± 35.21 Grupo Intubation 83 ± 19.04	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere
Tapia (2012)	Grupo CPAP/INSURE: 36/131 Grupo Oxygen/MV: 58/125	Grupo CPAP/INSURE : 31.025 ± 33.49 Grupo Oxygen/MV: 37.5 ± 41.5	Grupo CPAP/INSURE : 53.75 ± 33.78 Grupo Oxygen/MV: 68.25 ± 49.95	Grupo CPAP/INSURE: 45/131 Grupo Oxygen/MV: 38/125	Grupo CPAP/INSURE: 20/131 Grupo Oxygen/MV: 17/125	Grupo CPAP/INSURE: 17/131 Grupo Oxygen/MV: 21/125	Grupo CPAP/INSURE: 6/131 Grupo Oxygen/MV: 8/125	Grupo CPAP/INSURE: 3/131 Grupo Oxygen/MV: 2/125	Grupo CPAP/INSURE: 11/131 Grupo Oxygen/MV: 12/125

## **B. Estudios excluidos**

De los 22 artículos originales destinados a ser evaluados a texto completo para su elegibilidad, quedaron excluidos 15. Se excluyeron 11 artículos por no contar con el diseño de estudio que buscaba incluir esta revisión. Otros 2 por no cumplir con las características de la población a estudiar y finalmente 2 de los estudios, por no ser el tipo de estudio adecuado.

### **6.2 Riesgo de sesgo de estudios incluidos**

La figura N°2 y figura N°3 resume el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados utilizando la escala RoB2 versión beta 8 (Aggarwal y Ouyang), cada ítem fue consultado en el manual de la colaboración Cochrane y las gráficas generadas en el programa RevMan 5.4.

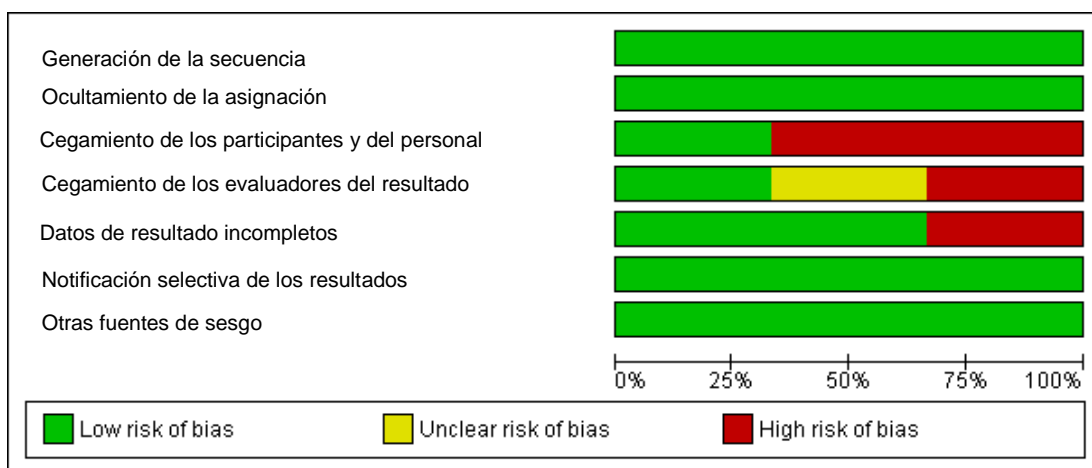
Se observan ciertos conflictos en el sesgo de realización debido a que dos de las ECAs refieren no haber usado cegamiento para el personal a cargo, sin ninguna observación a cerca del impacto de la ausencia de éste en los resultados del estudio. Otro dominio alterado fue el cegamiento de los evaluadores del resultado, uno de ellos no lo llevó a cabo y otro ECA no ofrece suficientes datos al respecto, llevándonos a un sesgo de detección. Finalmente, en cuanto al sesgo de desgaste, una de los ECAs obvió algunas medidas de desenlaces descritas en los resultados por lo que se calificó como alto riesgo de sesgo.

Para el caso de las cohortes se utilizó la herramienta de evaluación de sesgo New Castle-Otawa y las gráficas que se resumen en la figura N°4 y figura N°5 también fueron generadas en el programa RevMan 5.4, en ellas se observa alto

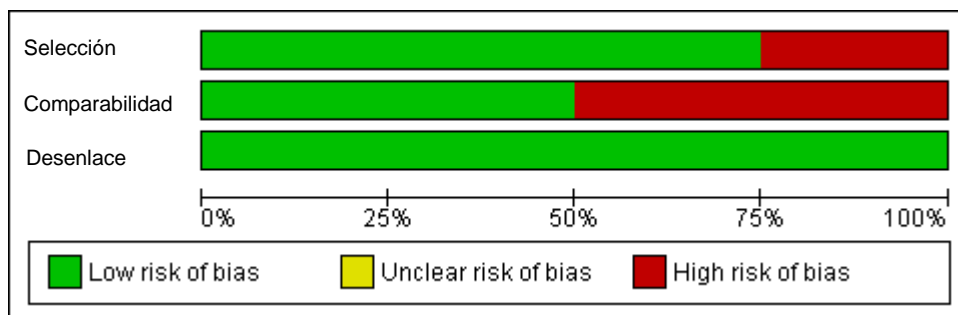
riesgo de sesgo para los pasos de selección y comparabilidad en dos de las cohortes incluidas.

	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Morley, 2008	+	+	-	-	+	+	+
Roehr, 2011	+	+	-	?	-	+	+
Tapia, 2012	+	+	+	+	+	+	+

**Figura 2:** Resumen del riesgo de sesgo de ECAs: a juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.



**Figura 3:** Gráfico de riesgo de sesgo de ECAs: juicio de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes.



**Figura 4:** Gráfico de riesgo de sesgo de Cohorte: juicio de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes.

	Selección	Comparabilidad	Desenlace
Ammari, 2005	+	+	+
Celik, 2018	-	-	+
Dani, 2010	+	+	+
Konig, 2014	+	-	+

**Figura 5:** Gráfico de riesgo de sesgo de Cohortes: juicio de los revisores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

### 6.3 Efecto del CPAP en los desenlaces

#### 6.3.1 Desenlaces primarios: injuria pulmonar

Con respecto a los desenlaces primarios: injuria pulmonar, la figura n°6 y n°7 muestra los hallazgos obtenidos en los ECAs y cohortes, respectivamente. En dichas gráficas y en las sucesivas, podemos observar, en la primera columna los estudios incluidos que participaron aportando datos para estudiar dicha variable, la segunda columna muestra los resultados de la medida del efecto para cada autor en

cuestión, en la tercera columna encontramos el peso de cada artículo, es decir, la contribución proporcional de cada estudio, en la cuarta columna observamos la estimación del efecto ponderado y finalmente, en la quinta columna los forest plots, que es la parte gráfica de los resultados obtenidos ya sea para cada subcategoría, como para el resultado global, que muestran la medida del efecto a cada lado de la línea de efecto nulo. En lo que respecta a la figura n°6, correspondiente a los ensayos clínicos aleatorizados, el resultado global obtenido, que se grafica con el último diamante ubicado en la parte inferior, muestra que existe 29% más riesgo de presentación de eventos de injuria pulmonar en aquellos prematuros que utilizaron VM a diferencia de los usuarios de CPAP, sin embargo, estos resultados no demostraron significancia estadística (RR = 1.29; 95%CI = 0.95–1.76;  $I^2 = 60\%$ ;  $p = 0.10$ ; Figura N°6) debido a que el intervalo de confianza incluye a la unidad, demostrable también comprobando el valor de  $p$ , mayor a 0,05. Mientras que, por otro lado, el resultado combinado para injuria pulmonar de las cohortes en la figura n°7, sí fue estadísticamente significativo (RR = 0.64; 95%CI = 0.45–0.62;  $I^2 = 41\%$ ;  $p = 0.02$ ; Figura N°7) debido a que nuestro intervalo de confianza no incluye a la unidad y de la misma manera tenemos un valor de  $p$  de 0.02, concluyendo que existe 36% menos riesgo de los prematuros menores de 34 semanas usuarios de CPAP presenten eventos de injuria pulmonar versus aquellos que utilizaron VM.



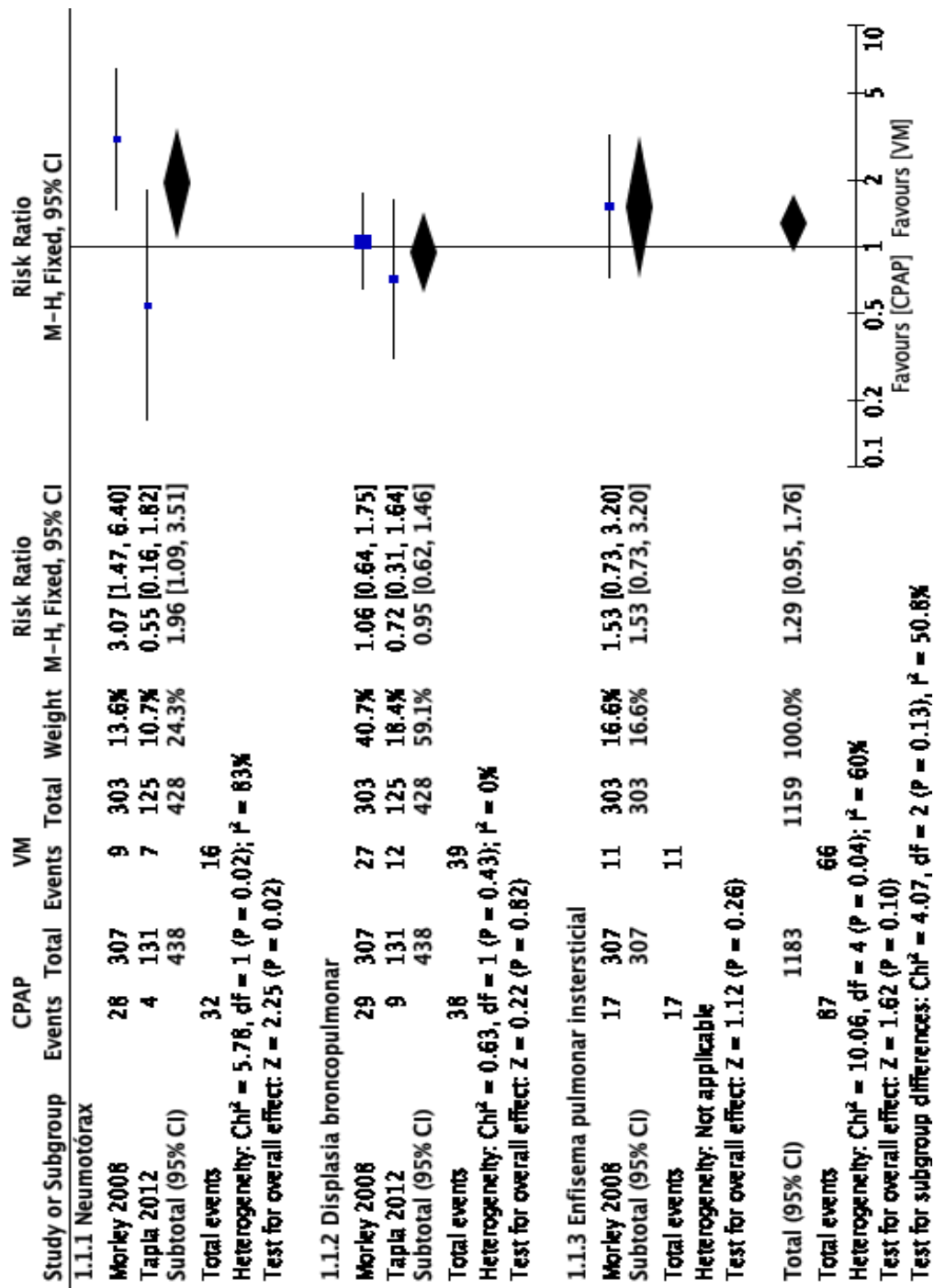


Figura N°6: ECAs: Injuria pulmonar en prematuros con SDR que usaron CPAP vs. VM

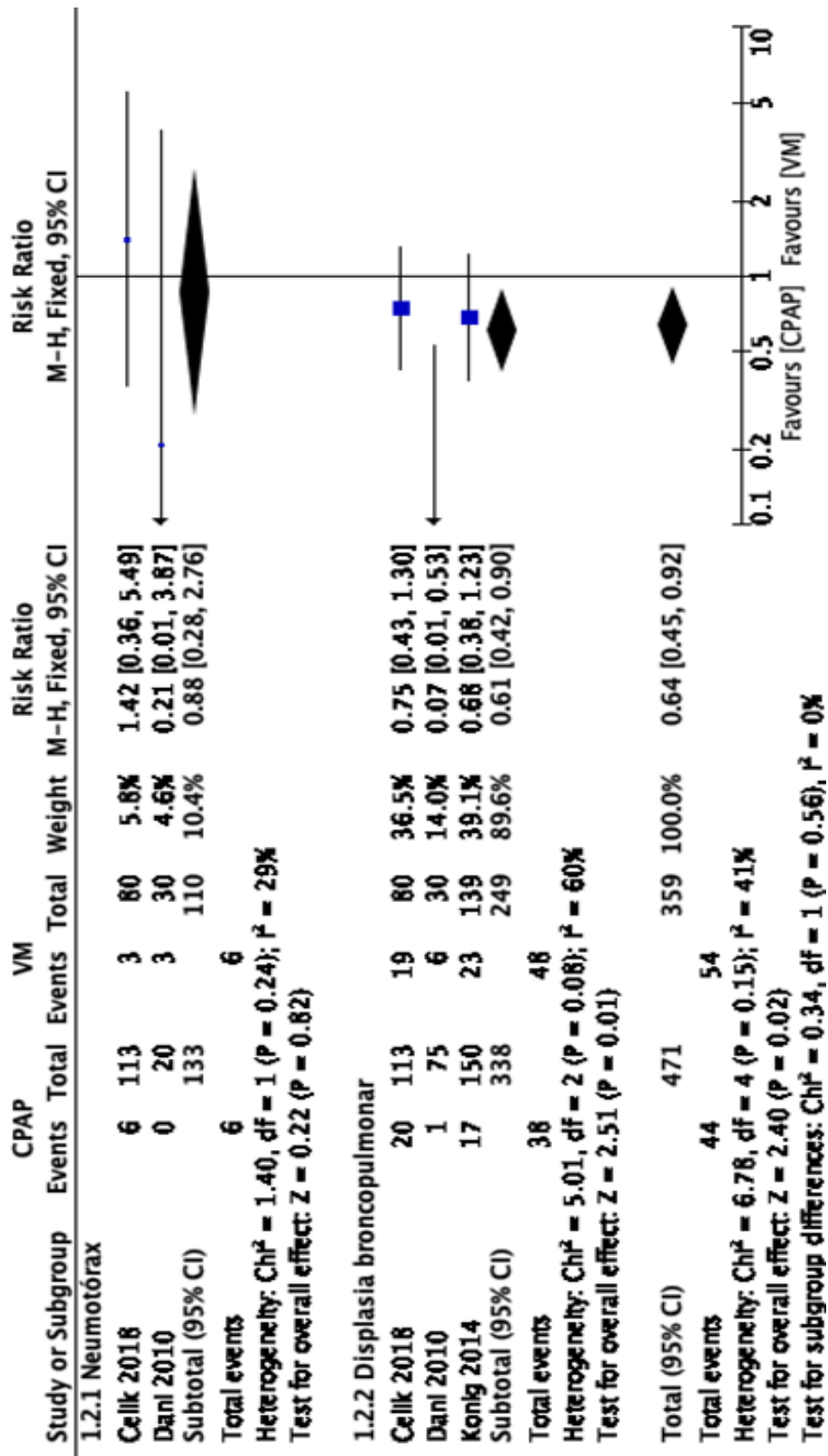


Figura N°7: COHORTES: Injuria pulmonar en prematuros con SDR que usaron CPAP vs.

VM

## 6.3.2 Desenlaces secundarios

### 6.3.2.1 Tiempo de soporte ventilatorio

La figura n°8 concerniente a los resultados sobre tiempo de soporte ventilatorio, muestra, en la segunda columna, que la medida del efecto usada fue media y desviación estándar, al tratarse de una variable cuantitativa.

En el forest plot presentado se incluyen los resultados obtenidos a partir de las ECAs como también de las cohortes, aquí se observa que existe una reducción de 18 días a favor de aquellos usuarios de CPAP en comparación a aquellos que usaron ventilación mecánica (RR = -18.00; 95%CI = -36.80, 0.81;  $I^2 = 98\%$ ;  $p = 0.06$ ; Figura N°8), mostrando resultados estadísticamente significativos ya que nuestro intervalo de confianza no incluye a la unidad.

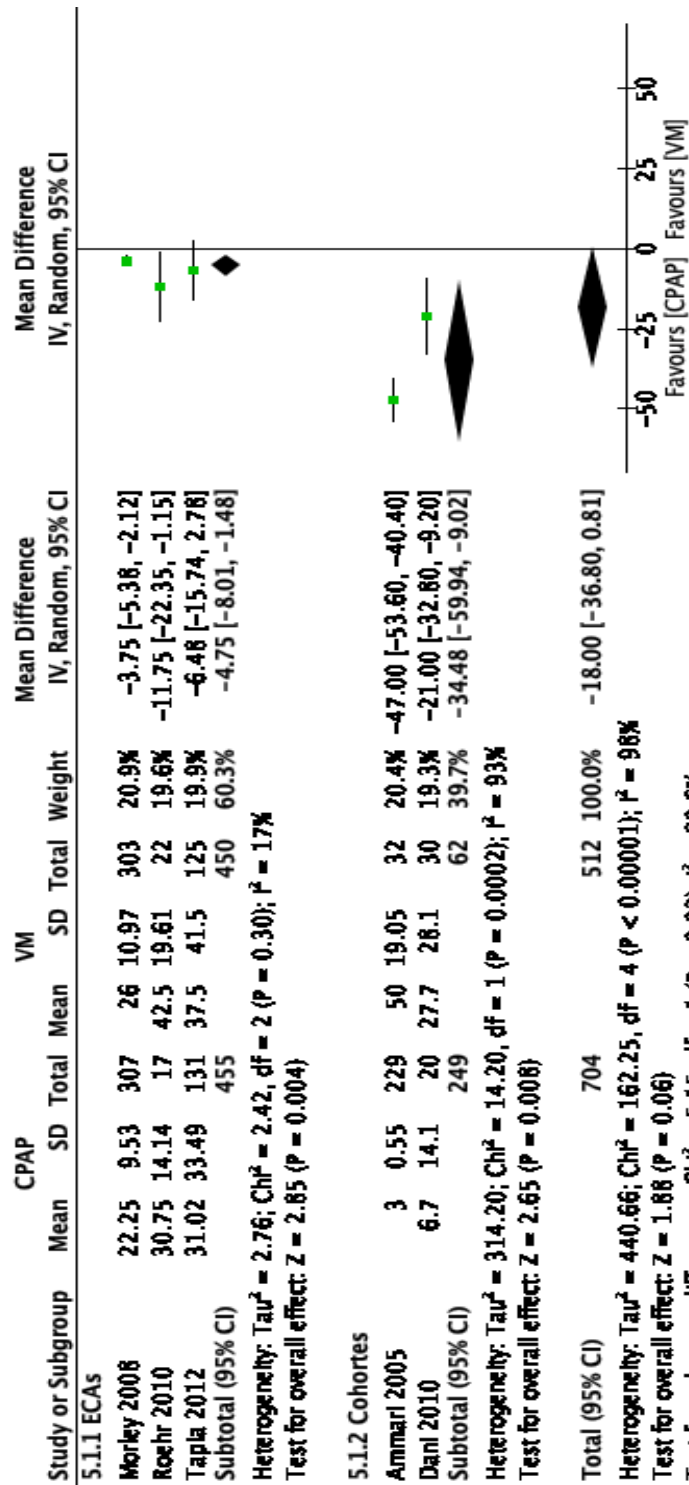


Figura N°8: Tiempo de soporte ventilatorio en prematuros con SDR que usaron CPAP vs. VM.

### 6.3.2.2 Requerimiento de surfactante

La figura n°9 muestra los resultados obtenidos a cerca del requerimiento del surfactante. En esta gráfica se incluyeron a los estudios que tienen el diseño de ensayos clínicos aleatorizados debido a que fueron los únicos que aportaron con dicha información. A partir de este forest plot podemos interpretar que existe 48% menos riesgo de requerimiento surfactante por parte de prematuros que usaron CPAP comparado con los que usaron VM. Estos resultados terminaron siendo estadísticamente significativos (RR = 0.52; 95%CI = 0,46–0.60;  $I^2 = 20\%$ ;  $p = 0.00001$ ; Figura N°9) ya que observamos que nuestro intervalo de confianza no muestra la unidad.

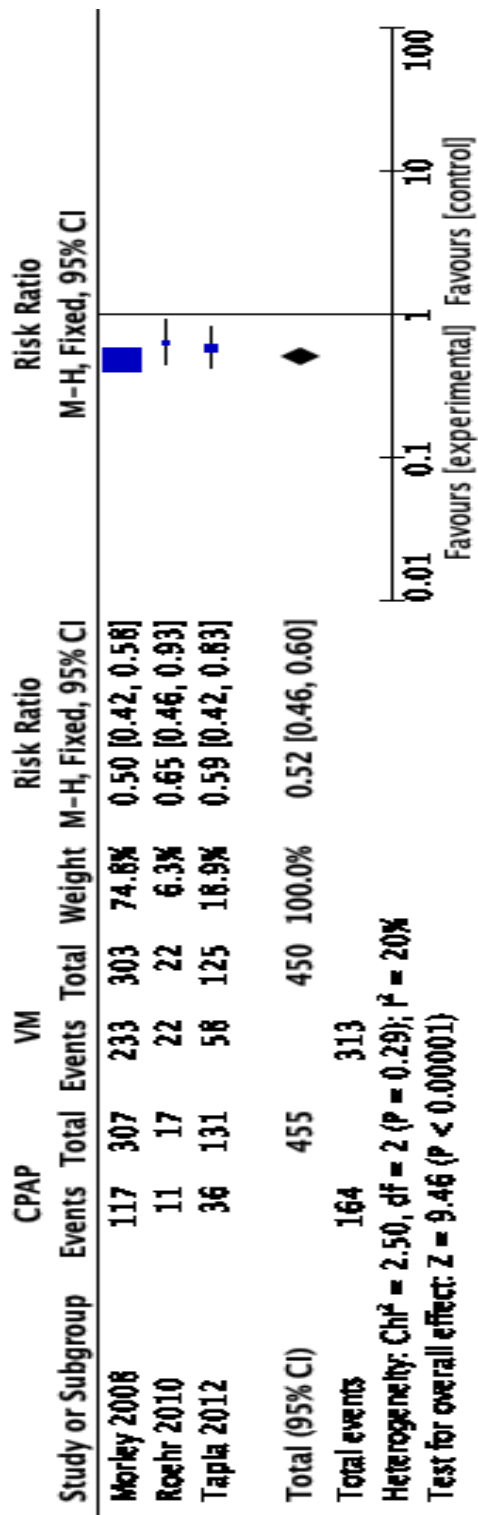


Figura N°9: Requerimiento de surfactante en prematuros con SDR que usaron CPAP vs.

VM

### 6.3.2.3 Estancia hospitalaria

El forest plot que corresponde a la estancia hospitalaria incluye a las subcategorías de estudios que son ECAS y aquellos que son cohortes, usando como medida del efecto a la media y su respectiva desviación estándar por tratarse de una variable cuantitativa. Esta grafica demuestra una disminución de 4.62 días para los prematuros con síndrome de distrés respiratorio que usaron CPAP a comparación de los prematuros que usaron ventilación mecánica. Podemos considerar a este resultado como estadísticamente significativo (RR = - 4.62; 95%CI = - 6,05 - -3.19;  $I^2 = 11\%$ ;  $p = 0.00001$ ; Figura N°10) ya que, el intervalo de confianza no incluye a la unidad y tenemos un valor de p por debajo de 0,05.

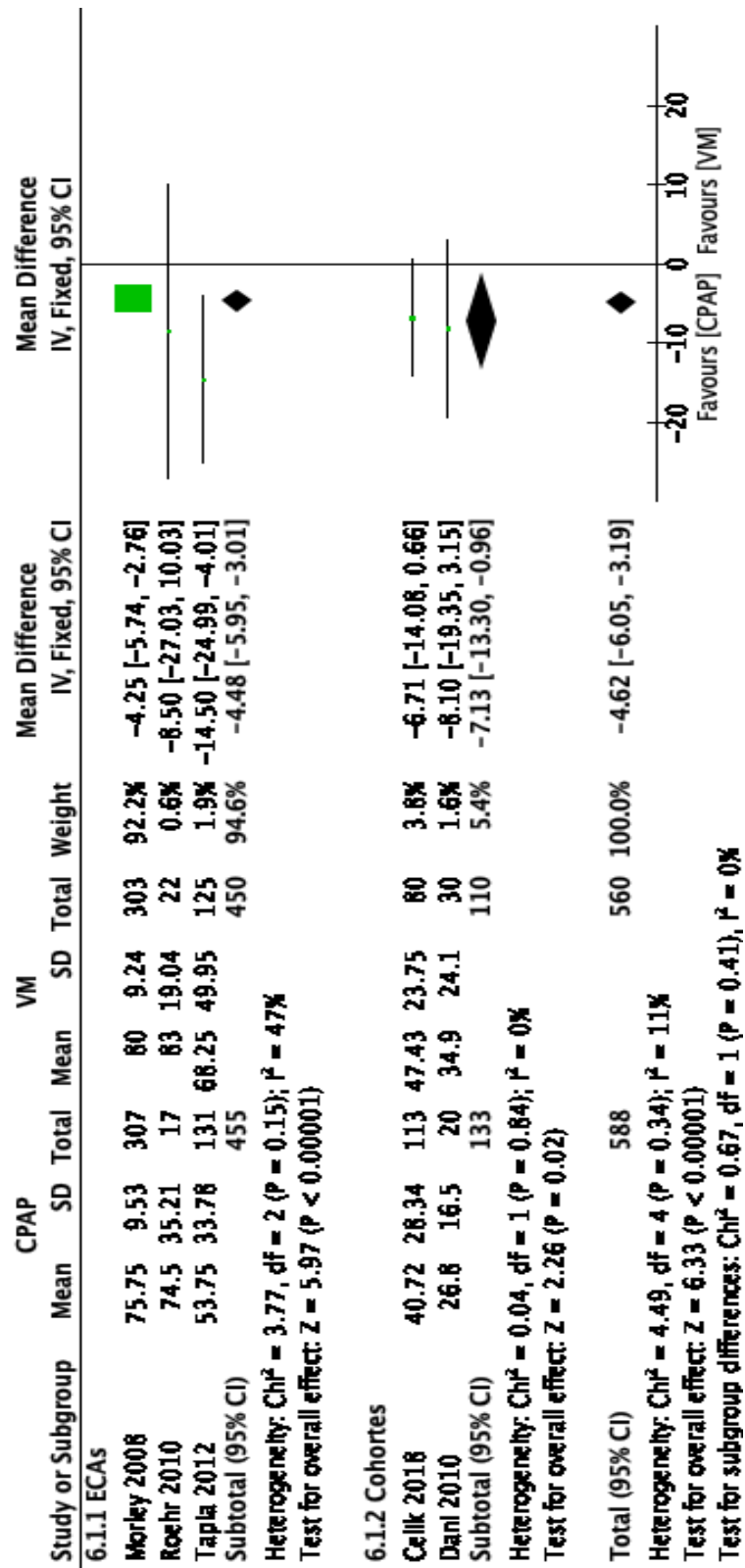


Figura N°10: Estancia hospitalaria en prematuros con SDR que usaron CPAP vs. VM



#### 6.3.2.4 Desenlaces extrapulmonares

En cuanto a los desenlaces extrapulmonares, los estudios incluidos aportaron datos de diagnósticos como: persistencia del ductus arterioso, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular grado III y IV y sepsis.

En la figura n°11 correspondiente a los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos aleatorizados, podemos observar que existe 9% menos riesgo de que los prematuros que utilizaron CPAP presenten estas entidades clínicas, sin embargo, debido a que nuestro intervalo de confianza incluye a la unidad no podemos concluirlo definitivamente ya que no posee significancia estadística (RR = 0.91; 95%CI = 0.82–1.01;  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0.08$ ; Figura N°11), por otro lado, a partir del forest plot correspondiente a las cohortes, figura n°12 podemos interpretar que existe 33% menos riesgo de presentar dichos desenlaces extrapulmonares a favor del grupo usuarios de CPAP en comparación a los que utilizaron ventilación mecánica (RR = 0.67; 95%CI = 0.48–0.93;  $I^2 = 57\%$ ;  $p = 0.02$ ; Figura N°12).

Por lo tanto, el resultado combinado, para ambos casos, demuestra una reducción de riesgo de presentar dichos desenlaces a favor de la intervención, es decir con el uso de CPAP.

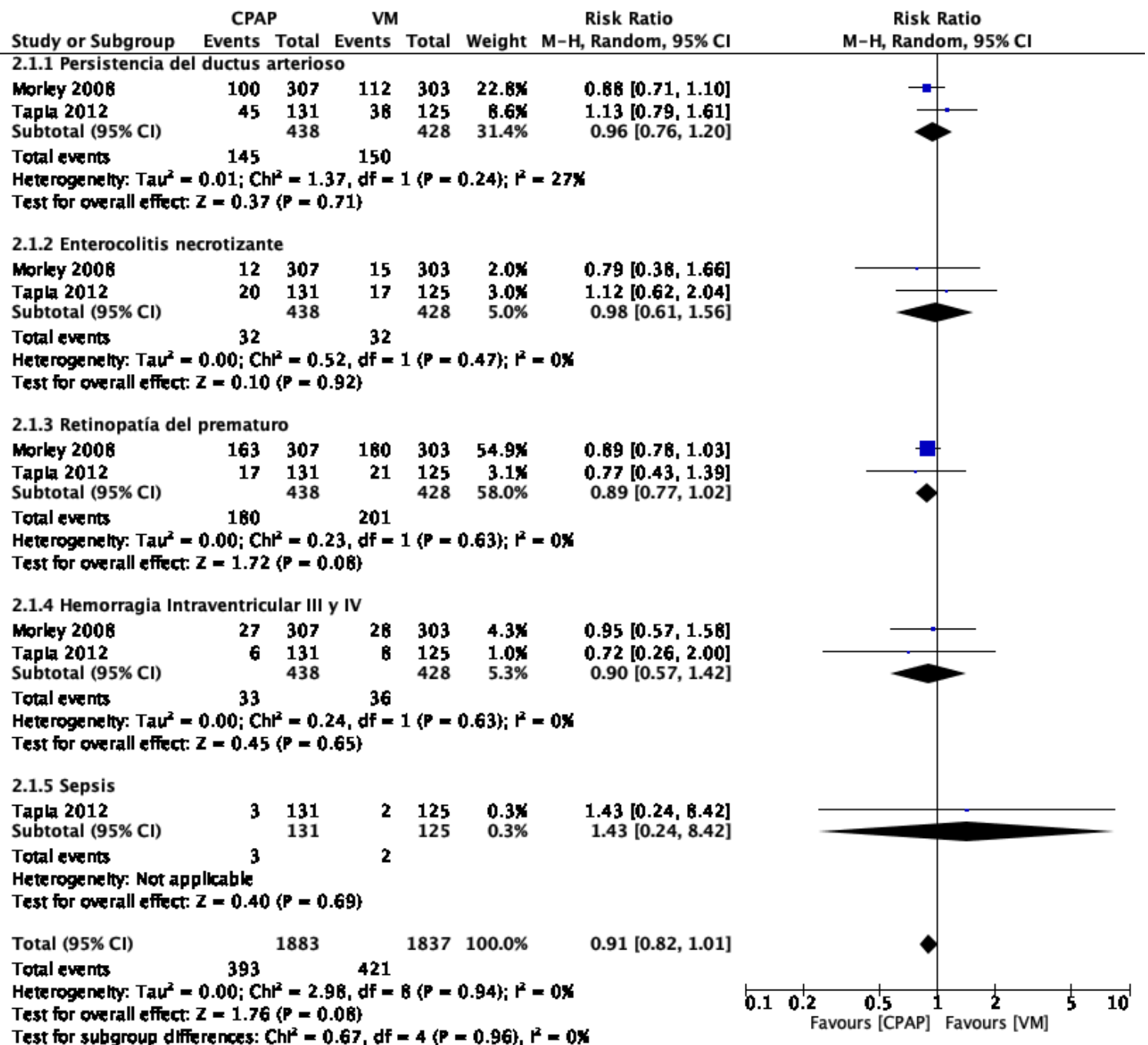


Figura N°11: ECAs: Desenlaces extrapulmonares en prematuros con SDR que usaron CPAP vs. VM

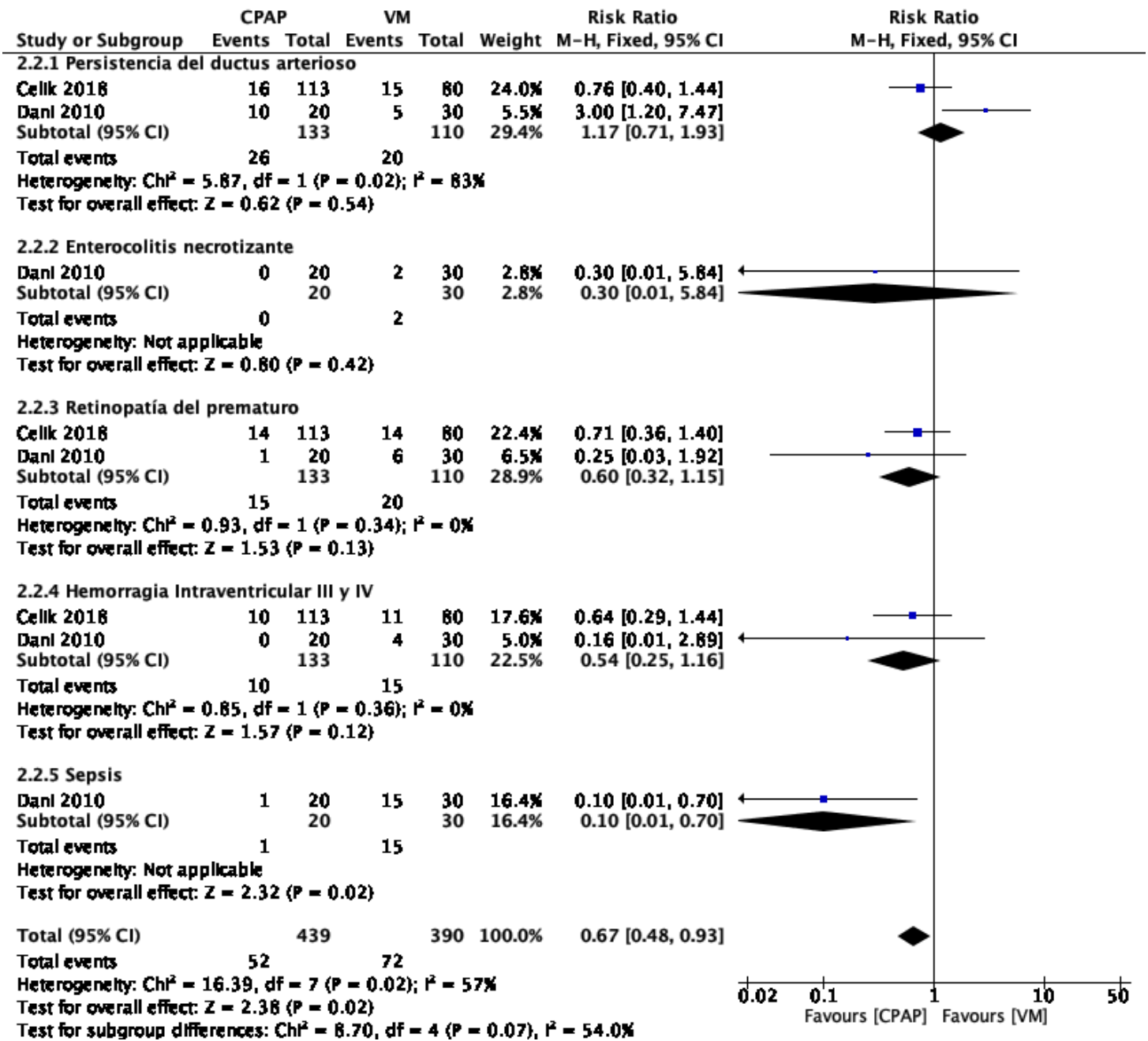


Figura N°12: COHORTES: Desenlaces extrapulmonares en prematuros con SDR que usaron CPAP vs. VM.

#### 6.3.2.5 Mortalidad

En cuanto a lo que respecta a los resultados obtenidos para la variable mortalidad. El forest plot (figura n°13) que se muestra, incluye a las subcategorías de ECAs y cohortes. A partir de ella podemos decir, que el resultado global, es decir, la diferencia en el riesgo de mortalidad es estadísticamente significativa y el riesgo es 51 veces menor para los prematuros que recibieron CPAP en comparación a los que usaron ventilación mecánica. (RR = 0.49; 95%CI = 0.36–0.68;  $I^2 = 90\%$ ;  $p = 0.0001$ ; Figura N°13)

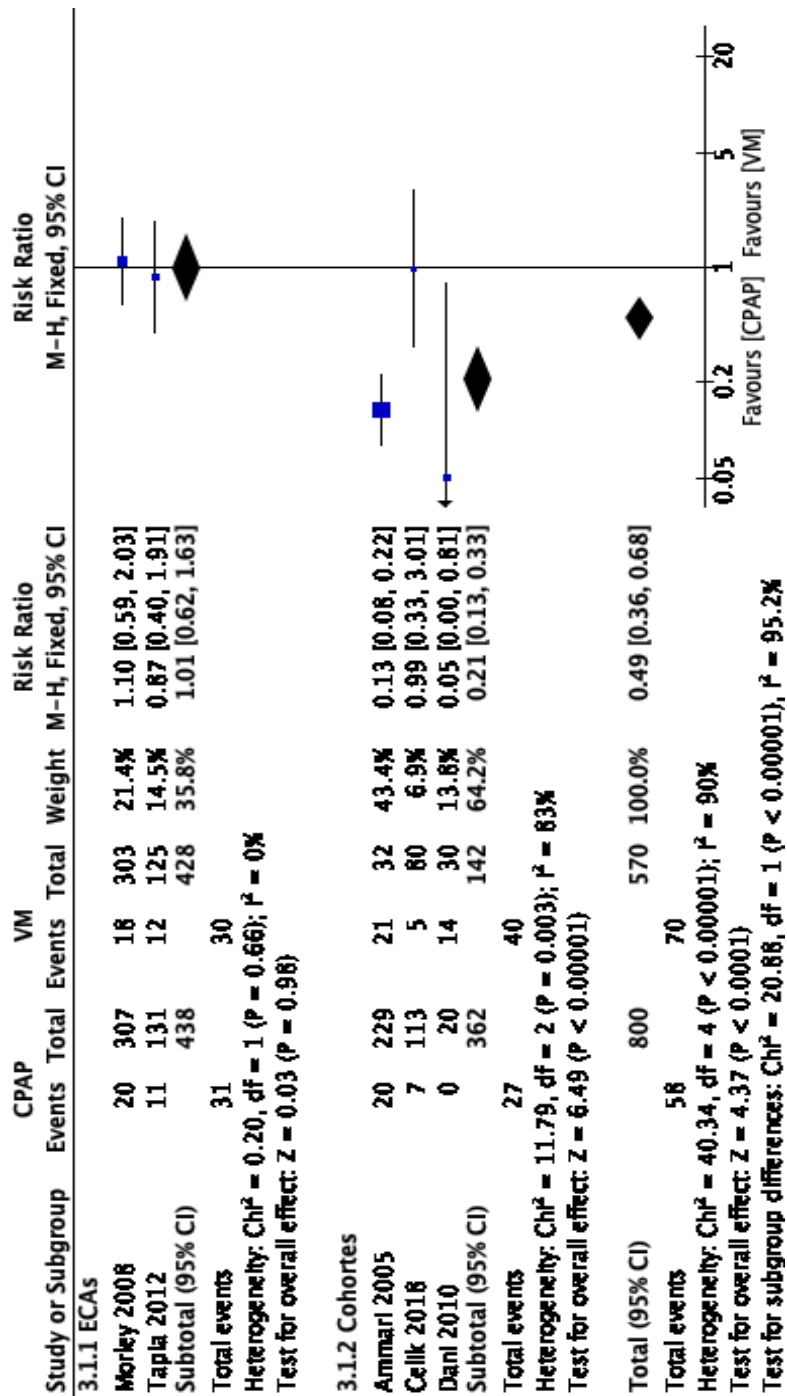


Figura N°13: Mortalidad en prematuros con SDR que usaron CPAP vs. VM.

## VII. DISCUSIÓN

La injuria pulmonar, como una complicación temida de las diferentes modalidades de soporte ventilatorio es ampliamente investigada. En la presente revisión sistemática se lleva a cabo un estudio crítico que busca encontrar si la ventilación invasiva o no invasiva implica menor presencia de estos eventos al usarse como tratamiento del síndrome de distrés respiratorio en prematuros menores de 34 semanas.

En concordancia con los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática, el uso de CPAP en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de distrés respiratorio reduce el riesgo de eventos de injuria pulmonar, tales como neumotórax, displasia broncopulmonar y enfisema pulmonar intersticial, sobre el uso de ventilación mecánica.

Se identificaron 5 estudios que estimaron la eficacia del CPAP vs. VM, dos de ellos ECAs y tres cohortes [RR = 1.29 (95%CI = 0.95–1.76)] y [RR = 0.64 (95%CI = 0.45–0.62)] respectivamente. Cada uno de los estudios fue evaluado de manera crítica. Todos los artículos demostraron un mayor riesgo de injuria pulmonar en aquellos prematuros que usaron ventilación mecánica como tratamiento en comparación al CPAP. Sin embargo, para el subgrupo de los ensayos clínicos, estos resultados no muestran una asociación estadísticamente significativa.

Resultados similares se registran en la investigación de Keerthan, un estudio que incluyó 72 estudios primarios y 15 metaanálisis, que comparaba CPAP con el estándar de atención que lo define como ventilación mecánica, en los forest plots por análisis de subgrupos se demuestra que existe 14% menos riesgo de presentar DBP a favor de CPAP, y 25% menos de riesgo de presentar neumotórax en el mismo grupo de soporte ventilatorio<sup>37</sup>. Mientras tanto, Ho en su metaanálisis Cochrane que compara CPAP con

uso de oxígeno suplementario, incluye cuatro ensayos que informaron la tasa de neumotórax durante el ingreso hospitalario, que sin bien es cierto, ningún ensayo clínico de manera individual mostró un aumento significativo, el resultado global del metaanálisis encontró un aumento en la tasa de neumotórax en el grupo de CPAP (RR típico 2,91, IC del 95 %: 1,38 a 6,13), los mismo cuatro ensayos también informaron la presencia de neumotórax después de haber sido ingresados al respectivo ensayo y, en general, hubo un aumento en el grupo de CPAP (RR típico 2,48, IC del 95 %: 1,16 a 5,03)<sup>38</sup>.

Nuestro estudio evidencia la superioridad del CPAP en cuanto a menor presencia de eventos de lesión pulmonar, sin embargo, se reitera que por lo evaluado a partir de nuestros ensayos clínicos no se tiene evidencia necesaria para afirmar dicha premisa, a diferencia de nuestras cohortes que nos permiten establecer esta conclusión con certeza.

Por otro lado, el uso de CPAP mostró una reducción de requerimiento de surfactante en un 48% [RR = 0.52 (95%CI = 0,46–0.60)], tomando en cuenta los resultados obtenidos únicamente de nuestros 3 ensayos clínicos. Igualmente, el uso de CPAP demostró una reducción en el tiempo de soporte ventilatorio de 18 días en comparación con la ventilación mecánica [RR = -18.00 (95%CI = -36.80, 0.81)], de acuerdo con los estudios primarios de esta revisión sistemática, combinando ambas subcategorías ECAs y cohortes el promedio de días empleados para la población usuaria de CPAP fue 19 y 37 días para los usuarios de VM. El mismo efecto se observó en la siguiente variable que demuestra que existe una reducción del tiempo de estancia hospitalaria en un total de 4 días menos a favor del grupo CPAP en comparación con el grupo VM [RR = - 4.62 (95%CI = - 6,05 - -3.19)], según los estudios incluidos el promedio días en los que se usó CPAP fue de 54 y para el grupo VM un promedio de 63 días. Los resultados mencionados se

evidenciaron en cada artículo que aportó datos en esta categoría, así como para el resultado combinado global. Esto último se demuestra, también en el estudio de Keerthan que reporta que el tiempo de estancia para los pacientes que usaron CPAP fue de 20 días menos que para el grupo de ventilación mecánica, tal como se demuestra en la presente investigación<sup>37</sup>.

En cuanto a los desenlaces extrapulmonares, se observó menor riesgo de PDA, NEC, ROP, HIV grado III y IV y sepsis en el grupo usuario de CPAP comparado con el de ventilación mecánica. Cuatro estudios aportaron en estos resultados, dos ECAs [RR = 0.91 (95%CI = 0.82–1.01)] y dos cohortes [RR = 0.67 (95%CI = 0.48–0.93)], acorde con lo mostrado nuestras ECAs no aportan resultados estadísticamente significativos en contraste con los resultados adquiridos a partir de las cohortes.

Otro desenlace evaluado corresponde a la mortalidad. Para la extracción de los datos de dicha variable se tomaron en cuenta 3 ensayos y 2 cohortes, los que demuestran [RR = 0.49 (95%CI = 0.36–0.68)] una reducción del 51% de mortalidad para aquellos pacientes que emplearon CPAP y no ventilación mecánica. Sin embargo, uno de los ensayos: Morley, et al (2008) muestra un menor riesgo de mortalidad para el grupo usuario de ventilador mecánico, no obstante, el intervalo de confianza de dicho estudio nos permite concluir que no es estadísticamente significativo, no obstante, el resultado global nos demuestra lo contrario, al igual que el Mwatha un ensayo clínico que evidencia mayor supervivencia en el grupo que usó CPAP; de un total de 48 participantes, aquellos tratados con CPAP tuvieron una mayor supervivencia al alta en comparación con su contraparte que fueron tratados con oxigenoterapia (68 % frente a 47,8 %) <sup>39</sup>.



En cuanto a la heterogeneidad de los estudios primarios incluidos, la población estudiada fue similar en cuanto a edad, género y características clínicas de la enfermedad. En el mismo sentido, al evaluar, en especial, la heterogeneidad de los desenlaces de mortalidad ( $I^2 = 90\%$ ), y tiempo de soporte ventilatorio ( $I^2 = 98\%$ ), se observa un índice de heterogeneidad elevado, eso puede deberse a que el estudio Dani, et al. presenta una muestra de tamaño reducido, a comparación de los estudios incluidos que contribuyeron a dichas variables.

La limitante observable en la presente revisión fue la inclusión de estudios recientes, siendo el de mayor actualidad Celik, et al. Publicado en el año 2018, por lo demás no se logró incluir estudios más recientes debido a la ausencia de los mismos o al incumplimiento de los criterios establecidos.

## VIII. CONCLUSIONES

1. El uso de CPAP disminuye el riesgo de eventos de injuria pulmonar en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de distrés respiratorio, en comparación con el uso de ventilación mecánica. Según los resultados obtenidos a partir de los ECAs el riesgo de injuria pulmonar es 29% mayor en aquellos usuarios de VM, neumotórax muestra un 96% más riesgo de presentarse en pacientes usuarios de VM, DBP muestra una reducción del 5% de riesgo en usuarios de CPAP y con respecto, al enfisema pulmonar intersticial existe 53% más de riesgo de presentación usando VM. Según los obtenido a partir de las cohortes existe 36% menos de riesgo de presentación de eventos de injuria pulmonar en pacientes con CPAP, el riesgo de neumotórax es 12% menor a favor de CPAP y el de DBP es 39% menor en los usuarios del mismo modo de soporte ventilatorio.
2. El uso de CPAP mostró una disminución significativa del riesgo de PDA, NEC, ROP, HIV grado III y IV y sepsis en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de distrés respiratorio, en comparación con el uso de ventilación mecánica.
3. El uso de CPAP disminuye el requerimiento de surfactante, el tiempo de soporte ventilatorio y la estancia hospitalaria en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de distrés respiratorio, en comparación con el uso de ventilación mecánica.
4. El uso de CPAP disminuye la mortalidad en prematuros menores de 34 semanas con síndrome de distrés respiratorio, en comparación con el uso de ventilación mecánica.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud, Suiza: OMS; 2018. nacimientos prematuros, datos y cifras, nota de prensa, del 19 de febrero del 2018 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (20 de mayo)
2. Ministerio de salud (MINSa). Vigilancia epidemiológica de la mortalidad neonatal en el Perú. Boletín Epidemiológico del Perú. 2019 [internet] 2022 [citado 25 abril 2022]; 28 (46): 1171-1175. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/46.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Mundial para la Salud de la Mujer, el Niño y el Adolescente (2016-2030) Sobrevivir, prosperar, transformar. Todas las mujeres, todos los niños 2015 [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/estrategia-mundial-mujer-nino-adolescente-2016-2030.pdf?ua=1](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/estrategia-mundial-mujer-nino-adolescente-2016-2030.pdf?ua=1)
4. Matos-Alviso L, Reyes-Hernández K, López-Navarrete G, Reyes-Hernández M, Aguilar-Figueroa E, Pérez-Pacheco O, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. Sal Jal. [internet] 2022 [citado 25 abril 2022]; 2020;7(3):179-186. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2020/sj203h.pdf>
5. Ota Nakasone A. Manejo neonatal del prematuro: Avances en el Perú. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(3):415-422. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2106>
6. Sola A, Golombek S. Cuidando al recién nacido a la manera de SIBEN. Tomo I. EDISIBEN. Bolivia 2017; ISBN 978-1-5323-3453-5.
7. Zander, D. S., & Farver, C. F. (2018). Patología pulmonar (2da ed.). Elsevier.

8. Sola A. Cuidados Neonatales: descubriendo la vida de un recién nacido enfermo TOMO II Edimed. Argentina 2011; 978-987-25303-5-8.
9. De Nobrega-Correa H, Reyna-Villasmil E, Santos-Bolívar J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D. Enfermedad de membrana hialina en recién nacidos de pacientes preeclámpticas. Rev Obstet Ginecol Venez. 2012;72(2):77-82.
10. Ramírez VE, Estévez LMC, Benítez AI, Ferrer MR, Reyna MDA Supervivencia del recién nacido que requiere ventilación mecánica artificial Mul Med 2016; 20 (2). 383-407
11. Sweet D, et al. "European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update." Neonatology vol. 115,4 (2019): 432-450.
12. Gupta S, Janakiraman S, Volume ventilation in neonates, Paediatrics and Child Health (2017), <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.09.004>
13. Martínez GME, Guerra DE, Arias OY, Camejo SY, Fonseca GRL Supervivencia y factores pronóstico-asociados, en pacientes pediátricos ventilados artificialmente de forma invasiva. Mul Med 2017; 21 (6): 907-923.
14. Rosero Armijos V, Valverde Palma L, Palma Estrada C, et al. Complicaciones pulmonares asociadas a la ventilación mecánica en el neonato crítico. Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento. Vol.3 (4). pp. 511-527
15. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Prevención de la injuria pulmonar en el recién nacido prematuro. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Argentina, 2005; 24 (2): 71-80

16. Torres- Castro C. et al Complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en el paciente neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex. 2016;73(5):318---324
17. Gordo F, Delgado C, Calvo E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. Med Intensiva. 2007;31(1):18-26
18. Gutiérrez Muñoz F.. Ventilación mecánica. Acta Méd. Peruana [Internet]. 2011 Abr [citado 2019 Jun 13] ; 28( 2 ): 87-104. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172011000200006&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172011000200006&lng=es)
19. Donn S, Sinha S. Minimising ventilator induced lung injury in preterm infants Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:226–230.
20. Robaina G, Riesgo S, López M. Ventilación mecánica en recién nacidos menores de 1 500 gramos, resultados según modos de ventilación. Revista Cubana de Pediatría. 2017;89(3):
21. Carballo–Piris D, Gómez ME, Recalde L. Complicaciones pulmonares asociadas a ventilación mecánica en el paciente neonatal Pediatr; 2010; 37(2).
22. Lopez- Candini L, et al. Complicaciones de la ventilación mecánica en neonatos. Acta Pediatr Mex. 2007;28(2):63-68
23. Zavaleta-Gutierrez F, Concepción-Urteaga L, Concepción-Zavaleta M, Aguilar-Villanueva D. Factores de riesgo y displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. Revista Cubana de Pediatría [revista en Internet]. 2018 [citado 2019 Jul 2];91(1): Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/600>
24. Steven M. Donn; Sunil K. Sinha. Manual of Neonatal Respiratory Care. Springer. 2016: 314-5

25. López Galán M. Complicaciones de la ventilación mecánica en los neonatos de la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Guayaquil. Tesis para optar el título de médico. Universidad De Guayaquil. 2018.
26. Principi T, Fraser D, Morrison G, et al. Complications of mechanical ventilation in the pediatric population. *Pediatr pulmonol.*2011;46:452---7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/>
27. Soto Páez Nuvia, Sarmiento Portal Yanet, Crespo Campos Angelicia, Suárez García Nuvia. Morbilidad y mortalidad en neonatos sometidos a ventilación mecánica. *Rev Ciencias Médicas [Internet].* 2013 Dic [citado 2022 Ago 21]; 17(6 ): 96-109. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942013000600010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000600010&lng=es).
28. Clemades A. et al. Presión positiva continua nasal en neonatos de Villa Clara. *Revista Cubana de Pediatría.* 2015;87(1):61-68
29. Pérez L, et al. Presión positiva continua en la vía aérea comparada con la respiración mecánica asistida en prematuros de 28 a 32 semanas de gestación con administración precoz de surfactante pulmonar. *Biomédica* 2014; 34:612-23
30. Roehr C. Soporte respiratorio no invasivo para neonatos. Universidad de Oxford, 2017
31. Dysart K. Physiologic Basis for Nasal Continuous Positive Airway Pressure, Heated and Humidified High-Flow Nasal Cannula, and Nasal Ventilation *Clin Perinatol* 2016; 43: 621–631
32. Avery Gb, Fletcher Ma, Mac Donald Mg. Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5ª edición. Editorial médica panamericana. España. 2001

33. Téllez S et al. nCPAP como método de ventilación primario en prematuros de peso muy bajo en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. *Medicina Universitaria* 2008;10(39):87-91
34. Pillow J. Which Continuous Positive Airway Pressure System is Best for the Preterm Infant with Respiratory Distress Syndrome? *Clin Perinatol* 2012; 39: 483–496
35. Aparicio M, Modesto A. Prematuros: La CPAP nasal no ofrece ventajas frente a la ventilación convencional. *Evid Pediatr.* 2008; 4(42).
36. Granda C.E. CPAP nasal y Enfermedad de Membrana Hialina en recién nacidos menores de 1500 gramos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen desde el período enero 2002 a diciembre 2004 [tesis de posgrado], Lima, Perú, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2006
37. Keerthan, A systematic review, meta-analysis and economic evaluation on Neonatal cpap, *Comput. Math. Biophys.* 2022; 10:68–86
38. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD002271. DOI: 10.1002/14651858.CD002271.pub3. Accessed 17 August 2022.
39. Mwatha AB, Mahande M, Olomi R, John B, Philemon R (2020) Treatment outcomes of Pumanibubble-CPAP versus oxygen therapy among preterm babies presenting with respiratory distress at a tertiary hospital in Tanzania—Randomised trial. *PLoS ONE* 15(6):e0235031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235031>

## X. ANEXOS

### 1. ANEXO N°1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN MEDLINE- PUBMED

ELEMENTOS DE BÚSQUEDA	TÉRMINOS COMUNES	TÉRMINOS CONTROLADOS Y TÉRMINOS LIBRES	#
Población	Prematuros	"Infant, Premature"[Mesh] OR "Infants Premature" OR "Premature Infant" OR "Preterm Infants" OR "Infant Preterm" OR "Infants Preterm" OR "Preterm Infant" OR "Premature Infants" OR "Neonatal Prematurity" OR "Prematurity Neonatal" OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR "Extremely Premature Infant" OR "Infants Extremely Premature" OR "Premature Infants Extremely" OR "Extremely Preterm Infants" OR "Extremely Preterm Infant" OR "Infants Extremely Preterm" OR "Preterm Infant Extremely" OR "Preterm Infants Extremely" OR "Extremely Premature Infants"	#1
	Síndrome de dificultad respiratoria	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Infantile Respiratory Distress Syndrome" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Respiratory Distress Syndrome Infant"	#2
	Integración	#1 AND #2	#3
Exposición	Ventilación mecánica	"Ventilators, Mechanical"[Mesh] OR "Ventilators, Mechanical" OR "Mechanical Ventilator" OR "Mechanical Ventilators" OR "Ventilator Mechanical" OR "Pulmonary Ventilators" OR "Pulmonary Ventilator" OR Respirators OR Respirator OR "Ventilator Pulmonary" OR Ventilators OR Ventilator OR "Respiration, Artificial"[Mesh] OR "Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations, Artificial" OR "Ventilation, Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations, Mechanical" OR "Mechanical Ventilation"	#4
Comparación	Presión positiva continua en la vía aérea	"Continuous Positive Airway Pressure"[Mesh] OR "Continuous Positive Airway Pressure" OR "CPAP Ventilation" OR "Ventilation CPAP" OR "Nasal Continuous Positive Airway Pressure" OR "nCPAP Ventilation" OR "Ventilation, Ncpap" OR "Airway Pressure Release Ventilation" OR "APRV Ventilation Mode" OR "Ventilation Mode, APRV" OR "Biphasic Continuous Positive Airway Pressure" OR "BiPAP Biphasic Positive Airway Pressure" OR "BiPAP Bilevel Positive Airway Pressure" OR "Biphasic Positive Airway Pressure" OR "Bilevel Continuous Positive Airway Pressure" OR "Bilevel Positive Airway Pressure"	#5
Desenlaces	Injuria pulmonar	"Lung Injury"[Mesh] OR "Injuries, Lung" OR "Injury, Lung" OR "Pulmonary Injury" OR "Injuries, Pulmonary" OR "Injury, Pulmonary" OR "Pulmonary Injuries" OR "Lung Injuries" OR "Chronic Lung Injury" OR "Chronic Lung Injuries" OR "Lung Injury, Chronic" OR "Acute Lung Injury"[Mesh] OR "Acute Lung Injuries" OR "Lung Injuries, Acute" OR "Lung Injury, Acute"	#6
INTEGRACIÓN		#3 AND #4 AND #5 AND #6	#7



## 2. ANEXO N°2: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN SCOPUS

ELEMENTOS DE BÚSQUEDA	TÉRMINOS COMUNES	TÉRMINOS CONTROLADOS Y TÉRMINOS LIBRES	#
Población	Prematuros	"Infants Premature" OR "Premature Infant" OR "Preterm Infants" OR "Infant Preterm" OR "Infants Preterm" OR "Preterm Infant" OR "Premature Infants" OR "Neonatal Prematurity" OR "Prematurity Neonatal" OR "Extremely Premature Infant" OR "Infants Extremely Premature" OR "Premature Infant Extremely" OR "Premature Infants Extremely" OR "Extremely Preterm Infants" OR "Extremely Preterm Infant" OR "Infant Extremely Preterm" OR "Infants Extremely Preterm" OR "Preterm Infant Extremely" OR "Preterm Infants Extremely" OR "Extremely Premature Infants"	#1
	Síndrome de dificultad respiratoria	"Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Infantile Respiratory Distress Syndrome" OR "Neonatal Respiratory Distress Syndrome" OR "Respiratory Distress Syndrome Infant"	#2
	Integración	#1 AND #2	#3
Exposición	Ventilación mecánica	"Ventilators, Mechanical" OR "Mechanical Ventilator" OR "Mechanical Ventilators" OR "Ventilator Mechanical" OR "Pulmonary Ventilators" OR "Ventilators Pulmonary" OR "Pulmonary Ventilator" OR Respirators OR Respirator OR "Ventilator Pulmonary" OR Ventilators OR Ventilator OR "Respiration, Artificial" OR "Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations, Artificial" OR "Ventilation, Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations, Mechanical" OR "Mechanical Ventilation"	#4
Comparación	Presión positiva continua en la vía aérea	"Continuous Positive Airway Pressure" OR "CPAP Ventilation" OR "Ventilation CPAP" OR "Nasal Continuous Positive Airway Pressure" OR "nCPAP Ventilation" OR "Ventilation, Ncpap" OR "Airway Pressure Release Ventilation" OR "APRV Ventilation Mode" OR "APRV Ventilation Modes" OR "Ventilation Mode, APRV" OR "Ventilation Modes, APRV" OR "Biphasic Continuous Positive Airway Pressure" OR "BiPAP Biphasic Positive Airway Pressure" OR "BiPAP Bilevel Positive Airway Pressure" OR "Biphasic Positive Airway Pressure" OR "Bilevel Continuous Positive Airway Pressure" OR "Bilevel Positive Airway Pressure"	#5
Desenlaces	Injuria pulmonar	"Lung Injury" OR "Injuries, Lung" OR "Injury, Lung" OR "Pulmonary Injury" OR "Injuries, Pulmonary" OR "Injury, Pulmonary" OR "Pulmonary Injuries" OR "Lung Injuries" OR "Chronic Lung Injury" OR "Chronic Lung Injuries" OR "Lung Injuries, Chronic" OR "Lung Injury, Chronic" OR "Acute Lung Injury" OR "Acute Lung Injuries" OR "Lung Injuries, Acute" OR "Lung Injury, Acute"	#6
INTEGRACIÓN		#3 AND #4 AND #5 AND #6	#7

### 3. ANEXO N°3: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN WEB OF SCIENCE

ELEMENTOS DE BÚSQUEDA	TÉRMINOS COMUNES	TÉRMINOS CONTROLADOS Y TÉRMINOS LIBRES	#
Población	Prematuros	"Infants Premature" OR "Premature Infant" OR "Preterm Infants" OR "Infant Preterm" OR "Infants Preterm" OR "Preterm Infant" OR "Premature Infants" OR "Neonatal Prematurity" OR "Prematurity Neonatal" OR "Extremely Premature Infant" OR "Infants Extremely Premature" OR "Premature Infant Extremely" OR "Premature Infants Extremely" OR "Extremely Preterm Infants" OR "Extremely Preterm Infant" OR "Infant Extremely Preterm" OR "Infants Extremely Preterm" OR "Preterm Infant Extremely" OR "Preterm Infants Extremely" OR "Extremely Premature Infants"	#1
Exposición	Ventilación mecánica	"Ventilators, Mechanical" OR "Mechanical Ventilator" OR "Mechanical Ventilators" OR "Ventilator Mechanical" OR "Pulmonary Ventilators" OR "Ventilators Pulmonary" OR "Pulmonary Ventilator" OR Respirators OR Respirator OR "Ventilator Pulmonary" OR Ventilators OR Ventilator OR "Respiration, Artificial" OR "Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations, Artificial" OR "Ventilation, Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations, Mechanical" OR "Mechanical Ventilation"	#2
Comparación	Presión positiva continua en la vía aérea	"Continuous Positive Airway Pressure" OR "CPAP Ventilation" OR "Ventilation CPAP" OR "Nasal Continuous Positive Airway Pressure" OR "nCPAP Ventilation" OR "Ventilation, Ncpap" OR "Airway Pressure Release Ventilation" OR "APRV Ventilation Mode" OR "APRV Ventilation Modes" OR "Ventilation Mode, APRV" OR "Ventilation Modes, APRV" OR "Biphasic Continuous Positive Airway Pressure" OR "BiPAP Biphasic Positive Airway Pressure" OR "BiPAP Bilevel Positive Airway Pressure" OR "Biphasic Positive Airway Pressure" OR "Bilevel Continuous Positive Airway Pressure" OR "Bilevel Positive Airway Pressure"	#3
Desenlaces	Injuria pulmonar	"Lung Injury" OR "Injuries, Lung" OR "Injury, Lung" OR "Pulmonary Injury" OR "Injuries, Pulmonary" OR "Injury, Pulmonary" OR "Pulmonary Injuries" OR "Lung Injuries" OR "Chronic Lung Injury" OR "Chronic Lung Injuries" OR "Lung Injuries, Chronic" OR "Lung Injury, Chronic" OR "Acute Lung Injury" OR "Acute Lung Injuries" OR "Lung Injuries, Acute" OR "Lung Injury, Acute"	#4
INTEGRACIÓN		#1 AND #2 AND #3 AND #4	#5

#### 4. ANEXO N° 4: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN EMBASE

ELEMENTOS DE BÚSQUEDA	TÉRMINOS COMUNES	TÉRMINOS CONTROLADOS Y TÉRMINOS LIBRES	#
Población	Prematuros	'prematurity'/exp OR 'extremely premature infant' OR 'infant, extremely premature' OR 'infant, premature' OR 'infant, premature, diseases' OR 'neonate, premature' OR 'pre-mature infant' OR 'pre-term baby' OR 'pre-term child' OR 'pre-term infant' OR 'pre-term neonate' OR 'pre-term newborn' OR premature OR 'premature baby' OR 'premature birth' OR 'premature child' OR 'premature childbirth' OR 'premature infant' OR 'premature infant disease' OR 'premature infant diseases' OR 'premature neonate' OR 'premature newborn' OR 'premature syndrome' OR prematuritas OR 'preterm baby' OR 'preterm child' OR 'preterm infant' OR 'preterm neonate' OR 'preterm newborn'	#1
Exposición	Ventilación mecánica	'mechanical ventilator'/exp OR BT-V2S OR 'Elisee (mechanical ventilator)' OR 'Elisee 150' OR Life2000 OR 'mechanical ventilators' OR PLV-100 OR 'Respironics V60' OR 'SERVO-air' OR 'Servo-I' OR 'Tangens 2C' OR 'Trilogy 100' OR 'ventilators, mechanical' OR 'invasive ventilation'/exp OR 'invasive mechanical ventilation' OR 'invasive respiratory support' OR 'invasive ventilatory support'	#2
Comparación	Presión positiva continua en la vía aérea	'continuous positive airway pressure'/exp OR 'CPAP device'/exp OR 'Continuous Positive Airway Pressure' OR 'CPAP Ventilation' OR 'Ventilation CPAP' OR 'Nasal Continuous Positive Airway Pressure' OR 'nCPAP Ventilation' OR 'Ventilation, Ncpap' OR 'Airway Pressure Release Ventilation' OR 'APRV Ventilation Mode' OR 'APRV Ventilation Modes' OR 'Ventilation Mode, APRV' OR 'Ventilation Modes, APRV' OR 'Biphasic Continuous Positive Airway Pressure' OR 'BiPAP Biphasic Positive Airway Pressure' OR 'BiPAP Bilevel Positive Airway Pressure' OR 'Biphasic Positive Airway Pressure' OR 'Bilevel Continuous Positive Airway Pressure' OR 'Bilevel Positive Airway Press'	#3
INTEGRACIÓN		#2 OR #3	#4
Desenlaces	Injuria pulmonar	'lung injury'/exp OR 'injury, lung' OR 'lung damage' OR 'lung tissue destruction' OR 'lung trauma' OR 'pulmonary damage' OR 'pulmonary injury' OR 'pulmonary trauma' OR 'trauma, lung' OR 'acute lung injury'/exp OR 'acute lung injury' OR 'chronic lung injury'/exp OR 'chronic lung injury'	#5
INTEGRACIÓN		#1 AND #4 AND #5	#6