

**MANEJO RESPIRATORIO DEL RECIEN NACIDO
PREMATURO Y OTROS FACTORES ASOCIADOS CON LA
DISPLASIA BRONCOPULMONAR**



*Una evaluación desde
la evidencia existente y
la situación actual en
algunas unidades de
cuidado intensivo
neonatal en Colombia*

MARIA XIMENA ROJAS REYES

TESIS DOCTORAL

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Facultat de Medicina

TOMO I

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina

Preventiva

FACULTAT DE MEDICINA

Memoria de Tesis presentada en la modalidad de compendio de
publicaciones realizadas por María Ximena Rojas Reyes para optar al
grado de Doctor en:

“Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica”

MARIA XIMENA ROJAS REYES

Doctoranda

XAVIER BONFILL COSP

Director

Barcelona, Mayo de 2013

MANEJO RESPIRATORIO DEL RECIEN NACIDO PREMATURO Y OTROS
FACTORES ASOCIADOS CON LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR: UNA
EVALUACIÓN DESDE LA EVIDENCIA EXISTENTE Y LA SITUACIÓN
ACTUAL EN ALGUNAS UNIDADES DE CUIDADO NEONATAL DE
COLOMBIA.

MARÍA XIMENA ROJAS REYES

Licenciada en Enfermería

MSc en Epidemiología Clínica

Pontificia Universidad Javeriana

Bogotá, Colombia

Doctoranda

PROFESOR XAVIER BONFILL. MD.PhD

Departamento de Pediatría y Medicina Preventiva.

Universitat Autònoma de Barcelona

Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública

Hospital de la Santa Creu y Sant Pau

Director de Tesis

A mis hijos Andrés y Paula

A mi madre y hermanas:

Evelyn, María Clara, Ana Milena y Emma Cristina

AGRADECIMIENTOS

Durante los últimos años en los que he realizado el presente trabajo, he tenido la oportunidad de compartir experiencias personales y profesionales inolvidables y enriquecedoras con un grupo de personas a las que quiero expresar mi agradecimiento.

A **Xavier Bonfill Cosp**, por su interés en que yo pudiese adelantar este programa de Doctorado, por su apoyo en todo el proceso que he seguido dentro de este programa de formación, así como por su constante asesoría en el desarrollo de este trabajo.

A **Juan Manuel Lozano León**, por ser para mí un estímulo y un ejemplo como persona y como investigador. Por introducirme en la investigación clínica en el área de la neumología pediátrica y en la realización de revisiones sistemáticas de la literatura. Su ayuda ha sido fundamental a la hora de realizar las revisiones sistemáticas incluidas en esta tesis doctoral.

A **Roger Soll** por su ejemplo entusiasta en la evaluación de la literatura científica que apoya el conocimiento a favor del manejo de los neonatos prematuros. Gracias a su confianza en mi capacidad profesional, me involucré como revisora en el grupo neonatal de la Colaboración Cochrane.

A **Martín Alonso Rondón** por ser un compañero de trabajo excepcional, por su disposición en compartir conmigo su conocimiento y experiencia. Gracias a su

apoyo se han completado varios de los análisis estadísticos que forman parte fundamental de los trabajos que componen esta tesis doctoral.

A **Iván Solá** por apoyarme en la realización de las revisiones sistemáticas de la literatura. Gracias a su ánimo y disposición, su aporte ha sido fundamental en las revisiones sistemáticas incluidas en esta tesis.

A **María Sacramento Esquerra** por su constante buena voluntad y apoyo incondicional en las actividades de trabajo de campo necesarias para la recolección de datos en varios de los estudios que se presentan en esta tesis.

A **Sergio Mario Castro** por su colaboración constante como asistente de investigación e interés en aprender sobre los procesos de la recopilación y evaluación de la evidencia en las revisiones sistemáticas, su trabajo fue de gran ayuda en la realización de las revisiones que hacen parte de esta tesis.

CONTENIDO

TOMO I

RESUMEN ESTRUCTURADO	11
Antecedentes.....	11
Objetivos.....	12
Métodos y procedimientos.....	12
Conclusiones.....	16
ABSTRACT	19
Background	19
Objectives	19
Methods.....	20
Results	20
Conclusions	22
ABREVIATURAS	26
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Presentación del problema.....	30
1.2. Marco de referencia.....	33
1.2.1. La displasia broncopulmonar y su incidencia.....	33
1.2.2. Factores asociados a la displasia broncopulmonar	38
1.2.3. Intervenciones que favorecen la prevención de la displasia broncopulmonar.	40
1.2.4. Manejo temprano del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	44
1.3. Justificación y presentación.....	53
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS.....	58
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA.....	61
3.1. Métodos para alcanzar el objetivo 2.1.1. <i>“Determinar la efectividad en reducir la necesidad de ventilación mecánica y mejorar los desenlaces neonatales (entre ellos la incidencia de la displasia broncopulmonar), del tratamiento con surfactante pulmonar temprano en comparación con el manejo con surfactante pulmonar a necesidad (de tratamiento o de rescate), en los recién nacidos estabilizados con CPAP nasal poco después del nacimiento”</i>	63
3.1.1. Ámbito y descripción del estudio.....	63
3.1.2. Justificación del diseño	64

3.1.3. Métodos y procedimientos	67
3.1.4. Consideración sobre los principios éticos en el ECA " <i>Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) and early Surfactant Therapy in Preterm Infants 27-31 Weeks Gestation in Colombia: A Randomized controlled trial</i> ".....	79
3.2. Métodos para alcanzar el objetivo 2.1.2. " <i>Determinar la efectividad en reducir la incidencia de la displasia broncopulmonar en los recién nacidos prematuros, de la administración profiláctica de surfactante pulmonar versus la administración tardía o selectiva</i> ".....	83
3.2.1. Ámbito y descripción del estudio.....	83
3.2.2. Diseño y su justificación	84
3.2.3. Métodos y procedimientos	87
3.2.4. Consideración sobre los principios éticos de la investigación en seres humanos en el desarrollo de las revisiones de la literatura.....	101
3.3. Métodos para alcanzar el objetivo 2.1.3. " <i>Identificar, entre las estrategias de soporte ventilatorio y modos de ventilación comúnmente usados para el manejo del RNP que requiere intubación endotraqueal como parte del manejo inicial del síndrome de dificultad respiratoria, las que presentan menor riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar y de otros desenlaces neonatales indeseables</i> ".....	101
3.3.1. Ámbito y descripción del estudio.....	101
3.3.2. Diseño y su justificación	103
3.3.3. Métodos y procedimientos	105
3.3.4. Consideración de los principios éticos en las revisiones: " <i>Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants</i> ", y " <i>Ventilation strategies for the early treatment of intubated preterm infants: Effect on Bronchopulmonary dysplasia and other important neonatal outcomes</i> ".....	117
3.4. Métodos para alcanzar el objetivo 2.2. " <i>Identificar los factores que modifican la incidencia de la displasia en los RNP y las acciones posibles para controlarlos</i> ".....	119
3.4.1. Ámbito y descripción del estudio.....	119
3.4.2. Diseño y su justificación	120
3.4.3. Métodos y procedimientos	121
3.4.4. Consideración sobre los principios éticos en el estudio de casos y controles: " <i>Risk factors for bronchopulmonary dysplasia and its relation with regional variations in the BPD incidence</i> ".....	129
CAPITULO 4. RESULTADOS.....	131
4.1. Publicación N° 1	132
4.2. Publicación N° 2	144
4.3. Publicación N° 3	216
4.4. Publicación N° 4	269

CAPITULO 5. DISCUSIÓN.....	278
5.1. Aspectos éticos de las investigaciones realizadas.....	280
5.2. Hallazgos a la luz de los estudios publicados previamente.....	283
5.2.1. Efectividad de las intervenciones evaluadas para el manejo respiratorio del recién nacido prematuro en la prevención de la displasia broncopulmonar	283
5.2.2. Factores que modifican la incidencia de la displasia en los RNP	290
5.3. Aportes al conocimiento actual en el manejo respiratorio temprano del RNP: limitaciones y fortalezas.....	293
5.4. Desarrollos para la prevención de la DBP y de sus complicaciones secundarias..	302
CAPITULO 6. CONCLUSIONES.....	308
BIBLIOGRAFÍA.....	313
TOMO II- ANEXOS	327
ANEXO 1. Manuscrito: Nasal intermittent positive pressure ventilation versus Continues Positive Air way pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: A Systematic Review.....	327
ANEXO 2. Manuscrito: Análisis de costo efectividad de las alternativas de soporte ventilatorio en el manejo del recién nacido prematuro con síndrome de dificultad respiratoria.....	328
ANEXO 3. Informe: Análisis económico de las alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia.....	329
ANEXO 4. Guía de atención Integral al Recién Nacido con Trastornos Respiratorios.	330
ANEXO 5. Manuscrito: Costos Médicos Directos del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido en Colombia.	333
ANEXO 6. Artículo: Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. BMC Pulm Med 2012 Jul 13;12:17-2466-12-17.	333
ANEXO 7. Artículo: Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. Pediatrics 2012 Nov;130(5): e1113-20.....	334
ANEXO 8. Artículo: Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI:10.1002/14651858.....	335

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes

Una de las principales complicaciones de la prematuridad es el síndrome de dificultad respiratoria, originado por una insuficiente cantidad de surfactante pulmonar debida a la inmadurez. La incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria pueden dar lugar a morbilidades clínicamente significativas entre ellas la displasia broncopulmonar, también conocida como enfermedad pulmonar crónica. El adecuado manejo respiratorio del recién nacido prematuro a riesgo de presentar síndrome de dificultad respiratoria o que presenta signos de estrés respiratorio, es el mayor reto de los clínicos que cuidan de estos pequeños en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Del manejo respiratorio en las primeras horas de vida depende no sólo la sobrevivencia del recién nacido prematuro, sino también en gran parte, la prevención de complicaciones indeseables en el periodo neonatal como los síndromes de escape de aire, la persistencia del ducto arterioso, la retinopatía del prematuro, la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular y la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica, todas ellas asociadas a secuelas que conllevan una discapacidad importante en la primera infancia y en algunos casos para toda la vida. Se han realizado un sinnúmero de estudios buscando identificar, por una parte, los factores de riesgo diferentes a la ventilación mecánica, asociados a la displasia broncopulmonar y por otro, las mejores prácticas en el manejo respiratorio del recién nacido prematuro para prevenirla. Sin embargo persisten dudas y controversias sobre la efectividad y seguridad de muchas de estas prácticas.

Objetivos

Identificar, entre las intervenciones más ampliamente usadas para el manejo respiratorio (soporte ventilatorio y terapia de reemplazo de surfactante pulmonar) del recién nacido prematuro en las primeras horas de vida, las más efectivas para la prevención de la displasia broncopulmonar y de otros desenlaces neonatales (pulmonares y neurológicos) indeseables.

Identificar los factores que determinan la incidencia de la displasia broncopulmonar en los recién nacidos prematuros y las posibles causas de variación de esta incidencia entre las diferentes ciudades y poblaciones. 3) Discutir algunos de los desarrollos más recientes para favorecer la prevención de la displasia broncopulmonar y de sus complicaciones posteriores en los niños que la han padecido en el periodo neonatal.

Métodos y procedimientos

Para determinar la efectividad de las diferentes estrategias de manejo ventilatorio del recién nacido prematuro en la prevención de la DBP, se diseñaron tres estudios de investigación clínica independientes: un ensayo clínico aleatorio, una revisión sistemática de ensayos clínicos y una revisión sistemática de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que podríamos llamar en español "revisión global" pero se conoce más comúnmente por su nombre en inglés como "*overview*". Para identificar los factores del recién nacido, de la madre y del manejo clínico neonatal, asociados a la displasia broncopulmonar se diseñó un estudio de casos y controles basado en los registros históricos de información recolectada previamente, como

parte de un ensayo clínico en una población de recién nacidos prematuros atendidos en ocho unidades de cuidado neonatal en Colombia.

Resultados

Cada uno de los estudios realizados dio origen a una publicación científica, por lo que esta tesis se presenta en la modalidad de compendio de publicaciones y los resultados se presentan a través de los artículos publicados.

Los resultados del ensayo clínico aleatorio, mostraron que en los recién nacido que presentan primeros síntomas de estrés respiratorio y son estabilizados con presión positiva continua en la vía aérea a través de la nariz (CPAP nasal), la administración temprana de surfactante pulmonar (en la primera hora de vida) reduce la necesidad de ventilación mecánica y el riesgo de síndrome de escape de aire. Adicionalmente, este ensayo clínico mostró una tendencia a la reducción de la displasia broncopulmonar (definida como necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregida por fecha de la última menstruación materna) en el grupo que recibió terapia de reemplazo de surfactante pulmonar de forma temprana (10% menos displasia broncopulmonar). Respecto a los otros desenlaces evaluados como mortalidad, hemorragia interventricular y leucomalasia periventricular, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

La revisión sistemática de la literatura sobre uso de surfactante pulmonar profiláctico en comparación con su uso selectivo o a necesidad, incluyó 11 estudios. Los hallazgos más significativos provienen de los estudios más

recientemente realizados en los cuales el grupo de grupo de tratamiento selectivo había recibido como cuidado rutinario la aplicación de la CPAP nasal. El meta-análisis de estudios llevados a cabo antes de la aplicación de rutina de la CPAP nasal demostró una disminución en el riesgo de síndrome de fuga de aire y de la mortalidad neonatal asociada con la administración profiláctica de surfactante. Los análisis de los estudios que permitieron la estabilización del grupo control en CPAP, demostraron una disminución en el riesgo de desarrollar el desenlace combinado enfermedad pulmonar crónica o muerte en el grupo de surfactante selectivo. Los análisis que incluyeron todos los estudios mostraron que los beneficios de surfactante profiláctico ya no podían ser demostrados. Para los demás desenlaces evaluados como hemorragia interventricular y leucomalasia periventricular, persistencia del ducto arterioso, retinopatía del prematuro, sepsis y neumotórax, los resultados fueron no concluyentes en cuanto al efecto de la administración profiláctica o selectiva de surfactante pulmonar.

La *overview* incluyó cuatro revisiones sistemáticas y un ensayo clínico aleatorio, realizados con el fin de evaluar los sistemas de ventilación mecánica, o los diferentes modos de ventilación usados como parte del manejo temprano del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido prematuro. Los estudios incluidos fueron analizados dentro de tres categorías según las estrategias que evaluaban, así: estudios que compararon las estrategias de ventilación mecánica convencional; estudios que compararon la ventilación mecánica convencional con la ventilación de alta frecuencia y estudios que compararon diferentes modos de ventilación de alta frecuencia (ventilación jet y oscilatoria). No se identificó

ninguna revisión sistemática o un ensayo clínico aleatorio en esta última categoría, es decir como estrategias de elección en el manejo temprano de la población de interés. El proceso de síntesis y graduación de la calidad y certeza en la evidencia reveló que la evidencia actual acerca del efectos sobre seis desenlaces críticos evaluados, es en general de moderada o baja calidad para las estrategias de ventilación mecánica convencional cuando son usados en el manejo de los recién nacido prematuros con estas características. Mostró también, que no hay pruebas de alta o moderada calidad que apoyen el uso de la ventilación de alta frecuencia sobre la ventilación mecánica convencional en el manejo temprano de estos recién nacidos.

Los resultados obtenidos del estudio de casos y controles mostraron que en los recién nacidos prematuros tratados en una muestra de unidades de cuidado neonatal en Colombia, la displasia broncopulmonar se asocia a los mismos factores de la madre y del recién nacido descritos previamente para otras poblaciones. Los resultados de los análisis realizados para identificar factores que pudieran explicar la diferencia en tasas de incidencia de la displasia broncopulmonar observadas entre tres ciudades colombianas (Bogotá, Cali y Bucaramanga), dejan abierta la posibilidad de que la alta altitud sea un factor agravante del curso clínico del recién nacido prematuro con estrés respiratorio, que lo lleva a presentar con mayor frecuencia displasia broncopulmonar que los prematuros de similares características atendidos a altitudes menores. Los prematuros nacidos en Bogotá (altitud de 2600msnm), mostraron casi el doble de riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar que los prematuros nacidos en Bucaramanga o Cali (altitudes >

800 msnm) independientemente de las diferencias en las características maternas, del recién nacido o del cuidado terapéutico que recibieron en las diferentes unidades de cuidado neonatal.

Conclusiones

La efectividad de las intervenciones evaluadas en esta tesis apoya la adopción de la estrategia conocida como escandinava, que consiste en la estabilización del recién nacido prematuro con la CPAP nasal desde el nacimiento [profiláctica], seguida si es necesario de la aplicación de surfactante pulmonar ante la aparición de signos de estrés respiratorio, como la estrategia de elección en el cuidado del recién nacido prematuro que respira espontáneamente.

La estrategia escandinava, además se mostró, en un análisis económico complementario, como la estrategia más eficiente al obtener con ella mayor beneficio por unidad monetaria invertida, cuando se comparó con las prácticas de cuidado usual en Colombia.

El momento más adecuado para administrar la terapia de reemplazo de surfactante pulmonar al recién nacido prematuro para obtener mejores desenlaces neonatales y menor riesgo de displasia broncopulmonar, depende de sí el prematuro ha sido o no estabilizado con CPAP nasal en el momento del nacimiento.

Si se cuenta con la posibilidad de estabilizar a los prematuros con CPAP nasal desde el momento del nacimiento, el uso profiláctico de surfactante pulmonar (a todo recién nacido prematuro desde el momento de su nacimiento) parece ya no ser necesario y en cambio ser preferible su uso según necesidad ante la aparición de los primeros signos de estrés respiratorio.

En los prematuros que respiran espontáneamente pero no están recibiendo CPAP nasal desde su nacimiento, la aplicación temprana de surfactante pulmonar combinada con la aplicación temprana de la CPAP nasal (ante la aparición de primeros síntomas de estrés respiratorio), es la estrategia más adecuada ya que ha demostrado reducir significativamente la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de síndromes de escape de aire.

La evidencia actual no apoya el uso preferencial por alguna de las estrategias de soporte ventilatorio invasivas evaluadas para el tratamiento de los recién nacidos prematuros que requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica como parte del tratamiento temprano del síndrome de dificultad respiratoria; esta evidencia es de mediana a baja calidad y por tanto no hay certeza en cuanto a su beneficio clínico.

Las características maternas, del recién nacido y del cuidado neonatal, identificadas en la población Colombiana como factores de riesgo para la displasia broncopulmonar, coinciden con las descritos en otras poblaciones de otros países.

La diferencia en las tasas de incidencia de displasia broncopulmonar entre las tres ciudades de Colombia mostró no estar asociada a diferencias en la población, ni al cuidado que se brinda a los recién nacidos prematuros en las unidades de cuidado neonatal durante el periodo neonatal temprano, lo que dejó la hipótesis sobre la potencial influencia de la alta altitud en el desarrollo de la displasia broncopulmonar.

Es necesario mejorar varios aspectos del diseño y la calidad metodológica de los estudios que evalúan comparativamente las intervenciones de soporte respiratorio

en los recién nacidos prematuros, con el fin de obtener resultados concluyentes y confiables para la práctica clínica.

Se requiere estudios observacionales analíticos que comparen las incidencias de la displasia broncopulmonar en diferentes altitudes, para determinar si la altitud juega un papel importante en la patogénesis de la displasia broncopulmonar.

ABSTRACT

Background

Respiratory distress syndrome occurs in very preterm infants who have immature lung structure, an immature cardiovascular system, and a very distensible chest wall. RDS is associated with a deficiency or dysfunction of pulmonary surfactant. Despite all the advances in the care of premature infants with respiratory distress syndrome including the use of antenatal steroids and early management with surfactant, bronchopulmonary dysplasia continues to be a major complication of prematurity and cause of chronic morbidity among this population, and in some places persists incidence rates higher than 40% among preterm infants. Many different studies have been conducted with the aim of identifying risk factors of bronchopulmonary dysplasia and the best practices for caring preterm babies in order to avoid lung injury, chronic lung disease, neurological sequelae and death in preterm infants. However, there is no consensus regarding the effectiveness of these interventions in preventing bronchopulmonary dysplasia and other undesirable neonatal outcomes.

Objectives

To identify, among the interventions more commonly used in the respiratory treatment of preterm neonates (surfactant replacement therapy and ventilation support techniques), those associated with better pulmonary and neurological outcomes, particularly with reduction on the risk of bronchopulmonary dysplasia when used as part of the initial treatment within the first ours of life. 2) To identify

the factors associated with higher risk of bronchopulmonary dysplasia, and the potential causes of variation in BPD rates among different cities and populations.

Methods

We designed four independent research studies; three of them (one randomized clinical trial, one systematic review of randomized controlled trials and one overview of reviews and trials) were conducted with the aim of evaluating the effectiveness of different respiratory treatment strategies, and one (a case control study) was conducted with the aim of identifying among maternal, infant and environmental characteristics, those associated with higher risk of bronchopulmonary dysplasia as well as those factors that can explain the differences in rates of bronchopulmonary dysplasia among cities in a Colombian population of preterm infants.

Results

Each one of these studies generated a scientific publication, therefore, this thesis is presenting in the modality of compendium of publications and its results are the results from the independent studies. The randomized controlled trial demonstrates that among premature infants with respiratory distress who are supported with nasal continuous distending pressure in the airway (nasal CPAP), the addition of surfactant therapy immediately after birth during a brief period of intubation reduces the need for subsequent mechanical ventilation compared with the use of nasal CPAP alone (from 39% among infants treated with NCPAP only to 26% among those who also received very early surfactant). The SRL identified 11

studies that met inclusion criteria (nine without routine application of continuous positive air way pressure (CPAP) in the selective treatment group; two with routine application of CPAP in the selective treatment group). The meta-analysis of studies conducted prior to the routine application of CPAP demonstrated a decrease in the risk of air leak and neonatal mortality associated with prophylactic administration of surfactant. However, the analyses of studies that allowed for routine stabilization on CPAP demonstrated a decrease in the risk of chronic lung disease or death in infants stabilized on CPAP. When all studies were evaluated together, the benefits of prophylactic surfactant could no longer be demonstrated.

The overview included four systematic reviews and one randomized clinical trial that met the predefined inclusion criteria. The quality of the evidence on the majority of pulmonary and neurological outcomes was affected by imprecision in estimates and limitations in trials design. Even the invasive mechanical ventilation is lifesaving, no one of the ventilation modalities assessed proved to be superior in improving pulmonary morbidity or mortality; the evidence supporting the effects of on pulmonary and neurological outcomes is low to very low quality, which does not allow confidence in applying the results to clinical practice.

Results from the case control study showed that premature rupture of membranes, exposure to mechanical ventilation after received nasal CPAP, no surfactant exposure, use of rescue surfactant (instead of early surfactant), patent ductus arteriosus, sepsis and the median daily oxygen inspired fraction (FIO₂), were associated with a higher risk of dysplasia. Significant differences between cases and controls were found among cities. Models exploring for associations between

city of birth and dysplasia showed that being born in the highest altitude city (Bogotá) was associated with a higher risk of dysplasia.

Conclusions

Findings support the adoption of the treatment strategy known as the “Scandinavian strategy” that consist in the prophylactic stabilization with nasal CPAP to all preterm infants (since the time of birth) followed by early surfactant replacement therapy just in the cases that a sings of more severe respiratory disease appear.

The time for starting the surfactant replacement therapy in preterm infants will depend whether there is the possibility of supporting them with nasal CPAP from the time of birth.

If nasal CPAP is allowed, the use of prophylactic surfactant is no longer necessary, by contrary, reserving it use as selective therapy could result in better outcomes.

If the infant is spontaneous breathing but is not receiving CPAP from the time of birth, the use of very early surfactant combined with the initiation of early nasal CPAP (as soon as sings of more severe respiratory disease appear) is the most adequate care strategy since it has shown to reduce the need of mechanical ventilation and pulmonary air leaks.

From existing evidence it is not possible to identify which of the ventilation modes and targeting strategies should be used preferably as part of the initial treatment of the respiratory distress in preterm infants to reach better outcomes and prevent BPD.

Bronchopulmonary dysplasia in the Colombian population was mainly explained by traditional risk factors. Findings suggest that altitude may play an important role in the development of this disease. Prenatal steroids did not appear to be protective at high altitude.

There is a special need for high quality designed trials conducted under the current clinical practice, to assess the respiratory care interventions that allow defining its real impact on sequels and impairment.

New observational studies using more accurate diagnosis of BPD are needed to test the hypothesis regarding high altitude increases the risk of BPD among preterm infants.

FINANCIACIÓN

Para realizar los trabajos que forman parte de esta tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones se contó con la financiación y el apoyo institucional que se describe a continuación.

Partidas internas para apoyo a la investigación de:

- Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Vanderbilt University, Nashville, Estados Unidos de América
- Florida International University, Miami, Estados Unidos de América
- University of Vermont, Burlington, Estados Unidos de América
- Centro Iberoamericano Cochrane, Barcelona, España

Apoyo de las compañías farmacéuticas:

- Laboratorios Abbott (facilitó el surfactante pulmonar usado como intervención en un ensayo clínico)
- Fisher & Pickel Inc. (facilitó los Bubble CPAP System ® usados como intervención en un ensayo clínico).

Apoyo para estudios de doctorado proporcionado por:

- Programa de Formación (Beca) de la Fundación Carolina de España
- Programa de Formación del Profesor Javeriano (Préstamo condonable) de la Pontificia Universidad Javeriana.

Como autora, María Ximena Rojas Reyes declara no tener conflictos de interés que la inhabiliten para realizar los trabajos presentados como parte de esta tesis doctoral.

ABREVIATURAS

A/CV:	Ventilación asistida controlada (por sus siglas en inglés <i>Assist Control Ventilation</i>)
AMSTAR:	Assessing the Metodological Quality of Sistematic Reviews)
DBP:	Displasia Broncopulmonar
CIOMS:	<i>Council of International Organizations of Medical Sciences</i>
COLCIENCIAS:	Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación
CPAP:	Presión positiva continua en la vía aérea (por sus siglas en inglés <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>)
CRF:	Formato de reporte de caso (siglas por su nombre en inglés <i>Case Repot Form</i>)
DECB:	Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística
ECA:	Ensayo (experimento) clínico aleatorio
EE:	Evaluación Económica
EMBASE:	<i>Experta Médica data Base</i>
FiO ₂ :	Fracción inspirada de oxígeno
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HIV:	Hemorragia Intraventricular
IC:	Intervalo de confianza
ICER:	Razón de Costo Efectividad Incremental (siglas por su nombre en inglés <i>Incremental Cost effectiveness ratio</i>)
INSURE:	Intubación-aplicación de surfactante y extubación rápida (siglas por su nombre en inglés <i>Intubation -Surfactant - Rapid extubation</i>)
LPV:	Leucomalacia Periventricular
MAP:	Presión media de la vía aérea (siglas por su nombre en inglés <i>Mean Airway Pressure</i>)
NHMRC:	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NICHD:	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
NHLBI:	<i>National Heart Lung, and Blood Institute</i>

NIPPV:	Presión Positiva Nasal Intermitente (siglas por su nombre en inglés <i>Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation</i>)
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Riesgo relativo indirecto o razón de suertes (siglas por su nombre en inglés <i>Odds Ratio</i>)
PAV:	Ventilación Asistida Proporcional (siglas por su nombre en inglés <i>Proportional assisted ventilation</i>)
PDA:	Persistencia del Conducto Arterioso (siglas por su nombre en inglés <i>Patent ductus arteriosus</i>)
PEEP:	Presión positiva al final de la espiración (siglas por su nombre en inglés <i>Positive End Expiratory Pressure</i>)
PLV:	Ventilación limitada por volumen (siglas por su nombre en inglés <i>Pressure limited ventilation</i>)
PIP:	Presión Inspiratoria Pico
PMA:	Edad post menstrual (siglas por su nombre en inglés <i>post menstrual age</i>)
POS:	Plan Obligatorio de Salud
PRVCV:	Ventilación regulada por presión controlada por volumen (siglas por su nombre en inglés <i>Pressure-regulated volume control ventilation</i>)
PSV:	Ventilación soportada por presión (siglas por su nombre en inglés <i>Pressure-support ventilation</i>)
PTV:	Ventilación iniciada por paciente (siglas por su nombre en inglés <i>Patient-triggered ventilation</i>)
PUJ:	Pontificia Universidad Javeriana
QALYs:	Años de vida ajustados por calidad (siglas por su nombre en inglés <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RN:	Recién Nacido
RNP:	Recién Nacido Prematuro
ROP	Retinopatía del Prematuro (siglas por su nombre en inglés <i>Retinopathy of prematurity</i>)
RR:	Riesgo Relativo

RSL:	Revisión Sistemática de la Literatura
SaO ₂ :	Saturación Arterial de Oxígeno
SDR:	Síndrome de Dificultad Respiratoria
SIMV:	Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (siglas por su nombre en inglés <i>Synchronized intermittent mandatory ventilation</i>)
STROBE:	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
UCIN:	Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal
UNESCO:	<i>United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization</i>
UNICEF:	<i>United Nations Children's Fund</i>
VAF:	Ventilación de Alta Frecuencia
VOAF:	Ventilación Oscilatoria de Alta Frecuencia
VM:	Ventilación Mecánica
VMC:	Ventilación Mecánica Convencional
VTV:	Ventilación limitada por volumen (siglas por su nombre en inglés <i>Volume targeted</i>)

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Presentación del problema

El parto prematuro (antes de completar 37 semanas de gestación) es la principal causa de trastornos respiratorios y de muerte en el periodo neonatal. Aunque su incidencia es variable en los diferentes países, en los últimos 5 años ha sido reportado entre el 5% y el 13% del total de partos. En el 2005, la UNICEF reportó para Colombia una incidencia de prematuridad del 13 (1).

Aún con las mejoras en el cuidado prenatal, la frecuencia de partos prematuros en general no ha presentado grandes modificaciones, y en países desarrollados parece ir en aumento debido principalmente a la creciente frecuencia de embarazos múltiples producto de la concepción artificial (2).

Una de las principales complicaciones de la prematuridad es el síndrome de dificultad respiratoria, cuya causa es la enfermedad de membrana hialina, originada por una insuficiente cantidad de surfactante pulmonar debida a la inmadurez del sistema de producción del mismo, que sólo alcanza su completo desarrollo después de la semana 36 de gestación (3). Alrededor del 32% de los recién nacidos prematuros (RNP) presentan síndrome de dificultad respiratoria por esta causa (4). Su incidencia es mayor a menor edad gestacional al nacimiento; en los RNP entre 23 a 25 semanas de edad gestacional al nacer puede llegar hasta el 91%, en los RNP de 26 a 27 semanas hasta el 88%, entre los RNP de 28 a 29 semanas hasta el 74% y en los RNP de 30 a 31 semanas hasta el 52%. En los RN a término la incidencia es mucho menor y rara vez desarrollan síndrome de dificultad respiratoria (3).

Dada su relación directa con la prematuridad, la reducción en la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria depende prioritariamente del control de factores prenatales y de otras condiciones de la madre que la llevan a tener un parto prematuro, como son el antecedente de partos prematuros previos, la enfermedad periodontal, el bajo índice de masa corporal y otras condiciones externas como la pobreza, entre otros (2).

Este síndrome se manifiesta con dificultad respiratoria progresiva (aleteo nasal, taquipnea, quejido inspiratorio, retracciones torácicas y cianosis) desde el nacimiento o en las primeras horas de vida requiriendo asistencia con oxígeno suplementario y en casos más graves soporte ventilatorio (5). Si bien con el uso de esteroides prenatales para inducción de la madurez pulmonar en embarazos de alto riesgo obstétrico, la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria ha disminuido (6), y con los avances en el cuidado intensivo neonatal se ha logrado una reducción significativa de la mortalidad por síndrome de dificultad respiratoria (7), aún persiste una gran morbilidad asociada a los trastornos respiratorios o a su tratamiento en el periodo neonatal (5). La incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria pueden dar lugar a morbilidades clínicamente significativas como: persistencia del ducto arterioso (PDA), hemorragia pulmonar, retinopatía del prematuro, conocida más comúnmente por sus siglas en inglés como ROP, hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV), y displasia broncopulmonar (DBP) (5). Todas ellas contribuyen a necesidades prolongadas de oxígeno y soporte ventilatorio, por lo tanto a un aumento en la estancia hospitalaria, lo que

incrementa el riesgo de infecciones nosocomiales, como sepsis, neumonía y enterocolitis necrotizante entre las más frecuentes; todas ellas se han descrito como moduladoras de la enfermedad pulmonar crónica en el RNP (8).

La Displasia Broncopulmonar (DBP), también conocida como enfermedad pulmonar crónica, ha sido descrita como una serie de cambios radiológicos, clínicos e histológicos en los pulmones de los RNP con síndrome de dificultad respiratoria que son tratados con oxígeno y ventilación mecánica, y ha sido catalogada como la principal complicación asociada al manejo ventilatorio en el periodo neonatal (9).

El desarrollo de DBP es responsable de gran morbilidad durante la infancia; niños que han tenido DBP tienen mayores tasas de readmisión hospitalaria durante el primer año de vida (10) y presentan mayor alteración de la habilidad motora, la función cognitiva y del lenguaje que los niños que no han presentado DBP (11-13).

El impacto de un trastorno respiratorio como la DBP en la salud global de la población, no sólo obedece a su alta incidencia y al costo del manejo intrahospitalario, sino también a su naturaleza crónica, a su relación con una mayor morbimortalidad y a una demanda permanente del cuidador por la discapacidad asociada (14-18).

Dadas las consecuencias económicas, sociales y de salud que tiene un trastorno respiratorio como este, es pertinente y necesario llevar a cabo estudios de investigación que permitan conocer su incidencia o lograr la mejor estimación

de ella en cada región, que además permitan identificar los factores de riesgo asociados que pueden ser modificados. Así mismo, son necesarios estudios que evalúen las alternativas de manejo respiratorio del RNP existentes para entre ellas identificar las que mejor ayudan a prevenir la DBP en las diferentes poblaciones de RNP (según su edad gestacional al nacer) y muestren ser las más eficientes en términos de beneficio obtenido por capital invertido. El propósito de la investigación en esta área debería ser encontrar alternativas de manejo idóneas, que además puedan estar al alcance de las poblaciones de RNP tanto de países de altos ingresos o industrializados, como también de países con medianos y bajos ingresos.

1.2. Marco de referencia

1.2.1. La displasia broncopulmonar y su incidencia

La Displasia Broncopulmonar, descrita inicialmente por Norway et al. en 1967 (conocida actualmente como *DBP clásica*), se caracterizaba por inflamación, bronquiolitis necrotizante y fibrosis intersticial, que comprometía de forma importante el proceso de oxigenación de la sangre en el alveolo (9). Hoy, con el advenimiento de la terapia de reemplazo del surfactante pulmonar, el desarrollo de modos de ventilación menos agresivos para el pulmón, es ya poco frecuente que la DBP curse con lesión necrosante de los bronquiolos o con fibrosis alveolar. En cambio, hay por lo general acinos uniformemente dilatados con un finos septos alveolares y poca o ninguna fibrosis intersticial, lo que se conoce como la *“nueva DBP”* (19). Esta presentación atípica de la DBP se ha descrito en

los RNP más inmaduros (< de 1000 gramos [g] o 30 semanas de edad gestacional), que gracias a los avances en el manejo ventilatorio del RNP, actualmente tienen mayor probabilidad de sobrevivir (20-22).

Los estudios sobre la epidemiología de la DBP siguen mostrando que el peso al nacer y la edad gestacional son los mayores predictores de la DBP (19). Los RNP <1000g que inicialmente no tienen enfermedad pulmonar luego desarrollan DBP con una necesidad creciente de oxígeno suplementario y ventilación mecánica en las primeras semanas de vida que progresa en muchos casos una enfermedad pulmonar más grave e incrementa las necesidades de oxígeno suplementario por meses y hasta por años. Al estudiar los pulmones de estos RNP más inmaduros que mueren, se ha encontrado que a diferencia de la DBP conocida anteriormente, los pulmones más inmaduros presentan menor fibrosis y una inflación más uniforme, pero menos y más grandes alveolos, lo que indica una alteración en el proceso de tabicación. Este hallazgo ha mostrado ser inversamente proporcional a la edad gestacional (23).

Un estudio realizado dentro de la Red de Investigación Neonatal de los Estados Unidos de América (24) mostró que la incidencia de la *nueva DBP* es inversamente proporcional al peso al nacer, encontrándose una incidencia de DBP del 51% en neonatos con peso al nacer entre 501 y 750 g; del 34% en neonatos de 750 a 1000g de peso al nacer; del 15% en neonatos con 1001 a 1250g de peso al nacer, y del 6% en los neonatos con peso al nacer entre 1251 y 1500 g. Similares tendencias han sido reportadas por otros autores en países de Europa (25,26) y en Latinoamérica (27). Aunque la situación de la DBP en los

países de medianos ingresos de Latinoamérica ha sido menos estudiada y no es claro sí la epidemiología de la DBP está siguiendo la misma tendencia que en los países más desarrollados, donde la "*DBP clásica*" ha disminuido sustancialmente (28) y hay una mayor incidencia de "*nueva DBP*".

Según informes de los estudios más recientemente publicados en países de Latinoamérica, la DBP sigue siendo la mayor causa de morbilidad y enfermedad crónica entre los RNP (27,29,30). En 2002 un estudio realizado en Sao Paulo, Brazil reportó incidencia del 26,6% entre los RNP <1.500g (27). En 2004 en Chile, la incidencia de DBP reportada en los neonatos menores de 1000g fue del 60%, en los de 1000 g fue del 35% y en los de 1500 g en fue del 20% (30). Para 2006 la incidencia de DBP reportada por Tapia et al., en un estudio de la red de NEOCOSUR en la que participan varios países de Latinoamérica, fue del 24% en los neonatos de 1000 a 1500 g (29).

Es destacable que las tasas de incidencia reportadas son muy pocas veces comparables a través de las diferentes Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) y en los diferentes países que las informan, dado que por años no ha existido uniformidad en la definición de la DBP, lo que ha resultado en una gran variabilidad en las tasas de incidencia (entre el 19% y el 58%) (29,31-35), y ha dificultado mucho el estudio de la epidemiología de esta complicación neonatal (36,37).

La definición epidemiológica de la DBP, que ha sido comúnmente usada, se basa en el requerimiento de oxígeno suplementario para mantener una adecuada

saturación arterial de oxígeno (SaO_2) como indicador del daño del parénquima pulmonar. Sin embargo, la literatura científica muestra grandes variaciones respecto al momento en el cual los diferentes autores realizan la medición de éste desenlace; algunos autores lo miden cuando el neonato alcanza en vida las 36 semanas de gestación edad corregida según fecha de la última menstruación materna (PMA, por sus siglas inglés), mientras que otros autores lo miden cuando el neonato ha alcanzado los 28 días de vida y algunos otros definen la DBP como la necesidad de oxígeno suplementario por más de 28 días durante el periodo neonatal. Con relativa frecuencia, esta diferencia en el momento de medir los desenlaces se traduce en una diferenciación entre enfermedad pulmonar crónica y displasia broncopulmonar; es usual encontrar en la literatura científica "*displasia broncopulmonar (DBP)*" definida como la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida y "*enfermedad pulmonar crónica*" como la necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas de gestación PMA.

Con el fin de unificar los criterios diagnósticos de la DBP, en Junio de 2000, el "National Institute of Child Health and Human Development" y el "National Heart Lung, and Blood Institute (NICHD/NHLBI)" de los Estados Unidos de América realizaron un taller de consenso entre los expertos neonatólogos de varios países y centros de investigación neonatal, del cual derivó la definición epidemiológica vigente en la actualidad. Esta definición clasifica la DBP según su gravedad en media, moderada y grave, e involucra en su medición la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) necesaria para mantener una adecuada SaO_2 , la

edad gestacional al momento del nacimiento, así como el momento pertinente para realizar la medición dependiendo de la edad gestacional al nacer (tabla 1) (38).

Tabla 1. Definición y clasificación de la displasia broncopulmonar

Edad Gestacional	<32 semanas	≥ 32 semanas
Momento de Evaluación	36 semanas de PMA* o al alta hospitalaria	Entre 28 días y 56 días de nacido o al alta hospitalaria
Tratamiento con Oxígeno	>21% por al menos 28 días	
DBP Media	Respira aire ambiente (<i>no requiere O₂ suplementario</i>)	Respira aire ambiente (<i>no requiere O₂ suplementario</i>)
DBP Moderada	Requiere suplemento de O ₂ menor del 30% de FiO ₂	Requiere suplemento de O ₂ menor del 30% de FiO ₂
DBP Grave	Requiere suplemento de O ₂ mayor del 30% de FiO ₂ o presión positiva (PPV o CPAP nasal)	Requiere suplemento de O ₂ mayor del 30% de FiO ₂ o presión positiva (PPV o CPAP nasal)

PMA= siglas en inglés para definir "edad corregida por fecha de última menstruación materna"; FiO₂= Fracción inspirada de oxígeno; CPAP nasal= Presión positiva continua en la vía aérea; PPV= Ventilación con presión positiva. Tomada del National Institute of Child Health and Human Development/National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases Workshop on Bronchopulmonary Dysplasia Summary (38)

Desde entonces se han realizado varios estudios con el ánimo de validar esta definición y comparar las tasas de incidencia obtenidas al definir la DBP en las formas convencionales, con las tasas obtenidas al definir la enfermedad de acuerdo con los nuevos criterios propuestos por el consenso NIH/HL/NHLBI (28,39,40). El estudio realizado por Ehrenkranz et al. en 2004, sobre los registros de más de 3.800 neonatos del "National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network- Very Low Birth weight Infant

Registry”, mostró que al usar la definición de requerimiento de O₂ suplementario a los 28 días de vida, el 77% de los neonatos tuvieron DBP, de ellos, aplicando las nuevas definiciones el 30% cumplieron con los criterios de DBP “moderada” y el 16% de DBP “grave” (40). El estudio realizado por Sahni en 2005 evaluó 266 neonatos en una población de Estados Unidos de América con peso al nacer menor de 1251 g y encontró que al aplicar la definición basada en el requerimiento de oxígeno suplementario a los 28 días de vida y a las 36 semanas PMA, las tasas de DBP fueron del 21.1% y del 7.4% respectivamente; en cambio, al usar la nueva definición propuesta por el consenso NIH/HL/NHLBI, las incidencias de DBP media, moderada y grave fueron del 13.5%, del 4.8% y del 2.6%, respectivamente (39).

Como es evidente, la nueva definición y clasificación permite una mejor descripción de la enfermedad pulmonar ya que tiene en cuenta la edad gestacional al nacimiento, lo que permite involucrar la variación de la enfermedad desde el punto de vista fisiopatológico descrito previamente. Además propone una medición más estandarizada, lo que permitirá que en el futuro sea más fácilmente comparable la incidencia de la DBP entre los diferentes lugares y poblaciones.

1.2.2. Factores asociados a la displasia broncopulmonar

Múltiples estudios publicados en la literatura mundial han evaluado los factores perinatales que pueden tener impacto clínico en la incidencia y evolución posterior de la DBP. Entre las características maternas asociadas con aumento

en el incidencia de DBP, se han descrito: el parto inminente que no permite la administración de un curso completo de esteroides prenatales, la ruptura prematura de membranas, la infección nosocomial, la corioamnionitis y otras infecciones específicas como urea plasma (2,8,41-47). Por el contrario, la administración de un curso completo de esteroides prenatales (2 dosis de 12 mg IM en 24 horas) está asociada a una menor incidencia de DBP dado el impacto que tiene esta intervención en el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria (6,48,49).

Entre las características del recién nacido prematuro, se ha demostrado que además del bajo peso y la corta edad gestacional al nacer, la malnutrición y específicamente la insuficiencia de proteínas incrementa la vulnerabilidad del prematuro a tener daño pulmonar. Diagnósticos concomitantes como el ducto arterioso persistente, la infección nosocomial o la sepsis en el periodo neonatal, así como la presencia de cualquier síndrome de escape de aire, son factores que aumentan el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar (42,50-52).

Entre las prácticas del manejo clínico terapéutico que pueden contribuir a una mayor incidencia o gravedad de la DPB, se han descrito: la administración de altas cantidades de líquido en los primeros días de vida que lleva a edema pulmonar y a un retardo en el cierre del ducto arterioso (36,53-56), el suplemento de oxígeno a altas concentraciones, los altos volúmenes de aire y la presión insuficiente al final de la espiración en la ventilación mecánica, entre otras, ya que todas estas prácticas son causa directa de daño agudo del parénquima del pulmón inmaduro en los RNP (36,52,57-61).

1.2.3. Intervenciones que favorecen la prevención de la displasia broncopulmonar.

Además de evitar las prácticas de cuidado citadas anteriormente, se ha estudiado el efecto que tienen algunas intervenciones con medicamentos y derivados naturales en reducir la vulnerabilidad del pulmón del RNP y prevenir así la DBP. La terapia de reemplazo con surfactante pulmonar ha sido la más ampliamente estudiada desde su introducción en la práctica clínica en 1975 y su efectividad hoy es indiscutible.

El surfactante pulmonar es un compuesto formado por fosfolípidos y proteínas cuya función es disminuir la tensión superficial en el alvéolo evitando su colapso y facilitando la expansión pulmonar. Su composición varía con la edad gestacional; en el pulmón maduro, el surfactante pulmonar está compuesto por fosfolípidos (80%), proteínas (10%) y lípidos neutros, fundamentalmente colesterol (10%). El principal fosfolípido en el surfactante es la fosfatidilcolina, también llamada lecitina, que corresponde al 50% del total de los fosfolípidos presentes en el surfactante, seguida por el fosfatidilglicerol, constituyendo entre el 5% y el 15% del total de fosfolípidos. Entre las proteínas presentes en el surfactante se destacan cuatro: la proteína A (2% al 4% del total), que juega un rol en la secreción del surfactante por el neumocito tipo II, las proteínas B y C que constituyen el 4% del surfactante y son importantes para la activación en superficie del surfactante, y por último la proteína D, cuya estructura y función específica no ha sido determinada. Dado que a partir de la semana 25 de

gestación se inicia en forma progresiva la producción de lecitina en el pulmón fetal, seguida de un aumento progresivo de otros fosfolípidos que sólo se logra completar después de la semana 37 de gestación, y que el fosfatidilglicerol se encuentra en mínimas cantidades en el pulmón fetal antes de las 34 semanas de gestación (62), el RNP menor de 34 semanas de gestación al nacer, se beneficia del suplemento exógeno de surfactante ya que le ayuda a mantener la distensibilidad pulmonar y evitar el colapso alveolar en su vida extrauterina (63).

Dado efecto benéfico de la terapia de reemplazo con surfactante pulmonar en el RNP, la cual ha mostrado contribuir no solo a mejorar la sobrevida del RNP, sino también a la reducción de la DBP y de otras complicaciones de la prematuridad, su uso se ha convertido en parte esencial del tratamiento estándar del síndrome de dificultad respiratoria y es recomendada por diferentes guías internacionales de práctica clínica (30,64-66).

Además del surfactante también se ha evaluado el efecto de la administración de corticoides postnatales, el suplemento de vitamina A y el uso de proteína anti-inflamatoria recombinante humana entre otros, en la prevención de la DBP (67-69).

Respecto a la administración de corticoides, la evidencia más reciente proviene de una revisión sistemática de la literatura (RSL), la cual es de alta calidad metodológica (70). Los autores de esta RSL evaluaron 28 ensayos clínicos aleatorios (ECAs) con un total de 3.740 RNP; los resultados muestran que la

administración de corticosteroides en los primeros 7 días de vida reduce significativamente la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida y a las 36 semanas PMA, la mortalidad neonatal, la PDA y la ROP. Sin embargo, ésta práctica se vio asociada a efectos adversos serios como sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, mayor riesgo de hipoglicemia, hipertensión, y cardiomiopatía hipertrófica. Además, doce de los estudios reportaron efectos adversos serios que incluyen retraso en el desarrollo neurológico (sin definir), parálisis cerebral y anomalías neurológicas en el seguimiento a largo plazo (70,71). En consecuencia, el balance el riesgo-beneficio del uso de corticoides postnatales no es favorable como para recomendar su uso en la prevención de la DBP.

Respecto al suplemento de la Vitamina A en los RNP, la evidencia más válida proviene de la revisión sistemática realizada por Darlow et al. en 2007 (69). Esta revisión evaluó ocho ECAs que compararon la administración de vitamina A con la terapia de manejo usual en RNP menores de 1500 g. Los resultados de los metanálisis para el efecto sobre mortalidad y DBP sugieren que el suplemento de vitamina A reduce la mortalidad neonatal y la necesidad de O₂ suplementario a los 30 días de vida y a las 36 semanas PMA. A partir de los estudios que reportaron resultados del seguimiento a los 18 o 22 meses de edad, se encontró que no hay diferencias en el riesgo de presentar desenlaces neurológicos y del desarrollo desfavorables cuando se recibe suplemento de vitamina A en comparación con no recibirlo. Dados los diferentes esquemas terapéuticos encontrados en los ECAs incluidos en la RSL, los autores concluyen

que se requiere mayor investigación para definir la dosis y el número de veces que debe darse este tipo de suplemento (69).

Sobre el efecto de las proteínas anti-inflamatorias en la prevención del daño pulmonar en el RNP, se ha estudiado principalmente el efecto de la superóxido dismutasa recombinante humana Cu-Zn (rhSOD), dado su potencial activación de la actividad antioxidante en el suero sanguíneo que lleva a reducir el estrés oxidativo implicado en la DBP. Una revisión sistemática de la literatura publicada en 2001 por Suresh et al. (72) incluyó dos ECAs que evaluaron la seguridad y la farmacocinética de la administración intratraqueal de rhSOD en 26 RNP entre 750 y 1250 g de peso al nacer. Los resultados mostraron que a la fecha la evidencia era insuficiente para obtener conclusiones válidas, aunque por las tendencias de los resultados de los estudios existentes parece ser segura y no tener eventos adversos serios asociados. Posterior a dicha RSL, se publicó un ECA realizado por Davis et al. en el cual se evaluaron 302 RNP entre 600 y 1200 g de peso al nacer tratados con surfactante en el momento del nacimiento, que fueron asignados aleatoriamente a recibir una instilación intratraqueal de rh-CuZnSOD (5 mg/kg en 2 mL/kg saline) o placebo, cada 48 horas mientras estuvieron intubados. Los resultados mostraron que no existen diferencias significativas en la incidencia de DBP entre los dos grupos de tratamiento; sin embargo, a largo plazo los RNP tratados con rhSOD mostraron menores eventos pulmonares (73).

Aunque hasta el momento no se ha demostrado un efecto importante en la reducción de la DBP con el uso de enzimas recombinantes, los hallazgos sugieren un potencial beneficio en su uso y que la intervención puede llegar a ser costo-efectiva. Al respecto se identificó un análisis económico de costo-efectividad desarrollado con base en los datos del ensayo clínico publicado por Davis et al (73), en el cual se midió el consumo de recursos correspondientes a costos médicos directos desde el nacimiento hasta 1 año de edad corregida asociados a la intervención con rhSOD al momento del nacimiento en RNP. Los resultados reportados en dólares americanos (USD) de 2003 mostraron que el costo adicional por DPB evitada antes del 1 año de edad corregida con la administración de rhSOD era de USD378^{°°} en comparación con no aplicarla. Los análisis de sensibilidad, mostraron que la probabilidad de que la terapia con rhSOD fuese rentable si un tomador de decisiones estaba dispuesto a pagar USD7000^{°°} para evitar una DPB era del 95%, especialmente en los RNP de menos de 27 semanas de edad gestacional al nacer (74). De acuerdo con la evidencia actual, es muy posible que con nuevos estudios experimentales se pueda demostrar los potenciales beneficios a largo plazo que parece tener la intervención con rhSOD en la prevención de la DBP.

1.2.4. Manejo temprano del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido

El manejo general del RNP a riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria incluye una adecuada resucitación para evitar la hipercapnia (que

reduce la producción de surfactante y aumenta el consumo energético) y para asegurar una adecuada oxigenación tisular, por lo que el soporte respiratorio es primordial para lograr estos blancos terapéuticos, así como el soporte cardiovascular con terapia vaso activa para mantener la adecuada perfusión de órganos; además el control de la infección y el soporte nutricional juegan un papel importante en el manejo integral del RNP con síndrome de dificultad respiratoria (75).

En los párrafos siguientes se discute la evidencia sobre los principales aspectos del manejo respiratorio del RNP en los cuales aún existe.

1.2.4.1. Terapia de reemplazo de surfactante pulmonar profiláctica, temprana o de tratamiento (rescate).

Se ha discutido cuál es el momento más apropiado para administrar el surfactante, si al inicio de los primeros síntomas de dificultad respiratoria (surfactante temprano), o como medida preventiva a todo recién nacido prematuro que se considere a riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria (surfactante profiláctico), o como terapia una vez se ha establecido el síndrome de dificultad respiratoria (surfactante tardío, de rescate o de tratamiento). Esta pregunta ha sido el objetivo de innumerables ECAs; se han comparado los diferentes momentos de administración del surfactante en RNP sometidos ya sea a ventilación mecánica convencional (VMC) (76), a ventilación de alta frecuencia (VAF) y más recientemente, en RNP sometidos a CPAP nasal. En RNP sometidos a VMC la administración temprana de surfactante pulmonar,

así como la administración profiláctica, han demostrado reducir el riesgo de neumotórax, de enfisema pulmonar intersticial, de enfermedad pulmonar crónica y de mortalidad neonatal en comparación con el uso tardío de surfactante que se inicia como tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria ya establecido (76,77). En un estudio que comparó la administración temprana de surfactante pulmonar con la administración de tratamiento o de rescate en RNP sometidos a VOAF, se observó que el grupo tratado con surfactante temprano tuvo menor frecuencia de HIV y menor necesidad de suplemento de oxígeno a la semana 36 de edad gestacional PMA (78). Una RSL que evaluó la aplicación temprana de surfactante en RNP sometidos a un periodo corto de VMC (menor de una hora), seguida de una rápida extubación, con la aplicación de surfactante de tratamiento una vez instaurado el síndrome de dificultad respiratoria, mostró que la estrategia de administración temprana seguida de un corto periodo de VMC reduce el riesgo de síndrome de escape de aire y la enfermedad pulmonar crónica (79). Esta RSL mostró también que, en general, los RNP tratados en la estrategia de aplicación temprana de surfactante requirieron mayores dosis de surfactante durante su hospitalización (79).

Los beneficios que se obtienen con la aplicación temprana del surfactante, independientemente del tipo de soporte ventilatorio que reciban los RNP, son indiscutibles. Sin embargo, aún existe entre varios clínicos expertos controversia entre si usar la estrategia profiláctica o la temprana, particularmente por la dificultad con la que se enfrentan al momento de definir

al RNP “a riesgo de síndrome de dificultad respiratoria” y poder optar así por la estrategia de profilaxis. Dado que la evidencia muestra grandes beneficios sobre la enfermedad pulmonar crónica, la mortalidad y otras complicaciones relacionadas con el síndrome de dificultad respiratoria con la aplicación profiláctica como con la aplicación temprana, la estrategia de aplicación temprana parece ser la más eficiente para ser adoptada en países de bajos y de medianos ingresos, ya que claramente disminuye los costos de tratamiento al limitar la población elegible para la aplicación de surfactante a RNP con inicio de síntomas de dificultad respiratoria en las primeras horas de vida.

Muy recientemente se han publicado dos ensayos clínicos comparando la estrategia de administración profiláctica, con la administración selectiva en RNP sometidos tempranamente a CPAP nasal, que han reportado algunos beneficios de la administración selectiva en estos pacientes (80,80,81). Por esto, es pertinente actualizar la síntesis de la evidencia existente sobre la efectividad de la aplicación profiláctica de surfactante a la luz de las nuevas estrategias de tratamiento para definir su beneficio real en la prevención de la DBP.

1.2.4.2. Estrategias de soporte ventilatorio en el manejo temprano del RNP con síndrome de dificultad respiratoria

El propósito de la asistencia ventilatoria es tratar la hipoxemia y la hipercapnia asociadas con el síndrome de dificultad respiratoria mientras se minimizan los riesgos de daño del parénquima pulmonar, el trauma asociado al ventilador

(neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial) y la toxicidad por oxígeno (82).

Para lograr este propósito se han estudiado varias estrategias de ventilación mecánica, así como estrategias basadas en técnicas de soporte no invasivas. Las estrategias de ventilación mecánica evaluadas incluyen diferentes modos de la ventilación con presión positiva intermitente, conocida comúnmente como ventilación mecánica convencional (VMC), y de VAF entre los que se incluyen la ventilación oscilatoria y la ventilación jet.

Durante muchos años la VMC fue la única forma de dar soporte ventilatorio a los RNP. A lo largo de los años, con los avances tecnológicos, se han desarrollado diferentes tipos de ventiladores que permiten diferentes modos de ventilación. Hay ventiladores convencionales que ciclan por presión y otros por volumen; en el caso de los ventiladores ciclados por presión, la presión inspiratoria programada es constante y se establece como variable independiente, mientras que el volumen y el flujo varían de acuerdo con el nivel de presión establecido y con los cambios en la impedancia a la ventilación. El tiempo inspiratorio se fija en el ventilador, mientras que el flujo disminuye a medida que la presión alveolar se aproxima a la presión aplicada a la vía aérea. En los ventiladores ciclados por volumen, el flujo inspiratorio y el volumen circulante programados se mantienen constantes y constituyen las variables independientes. El tiempo inspiratorio viene determinado por el flujo y el volumen prefijados, mientras que la presión depende de la resistencia de la vía aérea y de la distensibilidad

pulmonar (83). En ambos casos existe la posibilidad de optar por diferentes modos de ventilación. El modo de ventilación que ha mostrado mayores beneficios que los demás métodos de VMC es el conocido como "*patient-triggered ventilation*" (PTV), en el cual, el ventilador puede detectar la respiración espontánea del recién nacido y de acuerdo con esto enviar en forma inmediata, una respiración asistida. Los modos de PTV en ventilación controlada por volumen incluyen la ventilación mandatoria sincronizada intermitente (SIMV, por sus siglas en inglés) y la ventilación asistida-controlada (A/CV). Los modos de PTV en ventilación controlada por presión incluyen la ventilación A/CV y la ventilación con presión de soporte. Además existen otros modos que combinan las dos estrategias y muchos de ellos son específicos del ventilador que se utilice. La tabla 2 presenta una posible clasificación de los modos de ventilación más comúnmente usados.

Tabla 2. Clasificación de los modos de ventilación

Modos Convencionales
Ventilación controlada o asistida – controlada (A/CV): Controlada por volumen (VTV) Controlada por presión (PLV) Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) Ventilación espontánea: Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) Ventilación con presión de soporte (PSV)
Modos Alternativos
Ventilación con liberación de presión en la vía aérea Ventilación bifásica Volumen controlado regulado por presión (PRVC) Ventilación con soporte adaptativo Soporte de volumen Ventilación asistida proporcional (PAV) Ventilación mandatoria minuto (MMV) Ventilación con relación IE invertida Ventilación pulmonar diferencial
Modos especiales
Ventilación de alta frecuencia (VAF) Oscilación de alta frecuencia (VOAF) Soporte vital extracorpóreo (ECMO, ECCO ₂ R) Ventilación líquida (LV)

Tomada con permiso de reproducción, de: Modos de Ventilación Mecánica. Capítulo 6. En: Ramos & Gómez. Fundamentos de Ventilación Mecánica. (83)

Existen en la literatura numerosos estudios que han evaluado no solo el efecto de estos modos de ventilación en los desenlaces neonatales del RNP sino también el efecto que pueden tener ciertos parámetros de la VM en lograr una adecuada ventilación y reducir así los desenlaces indeseables de la ventilación, como por ejemplo: la FiO₂; el tiempo inspiratorio, el tiempo espiratorio, la tasa de ventilaciones por minuto, la presión inspiratoria pico (PIP) y la presión positiva al final de la espiración (PEEP) entre otros. Es por esto que la cantidad de información proveniente de la investigación en esta área es enorme y presenta gran variabilidad en cuanto a las características de la población que se

ha estudiado, su riesgo basal y los tipos de ventilador o estrategias de ventilación utilizadas que la hacen difícilmente comparable. Varios autores han discutido la evidencia sobre este aspecto, tratando de identificar los tipos de ventilador o modos de ventilación que presentan menor riesgo para el pulmón inmaduro (84-88), pero ninguno de ellos ha seguido una aproximación sistemática para recopilar, evaluar y calificar la evidencia actual. Por tanto, identificar la estrategia de ventilación asociada a mejores desenlaces pulmonares y neurológicos en el periodo neonatal, sigue siendo un reto de la investigación sobre el cuidado respiratorio inicial del RNP con síndrome de dificultad respiratoria.

Las estrategias no invasivas incluyen básicamente la aplicación de presión continua en la vía aérea en el RN que respira espontáneamente, a través de un circuito que le provee aire y suplemento de oxígeno a necesidad, que se conoce como CPAP (por sus siglas en inglés). Este sistema generalmente se entrega por cánula nasal o máscara, por lo que comúnmente se habla del "CPAP nasal". Con esta estrategia se busca mantener distendida la vía aérea aún al final de la inspiración (PEEP), con el fin de asegurar el reclutamiento alveolar, prevenir atelectasias y mejorar el intercambio gaseoso (89). La CPAP nasal se ha descrito como un sistema simple, poco costoso y efectivo para soportar al RNP con síndrome de dificultad respiratoria no complicado (90). Su uso en el manejo temprano del RNP con síndrome de dificultad respiratoria (en las 10 primeras horas de vida) ha mostrado ser más efectivo que la VMC en disminuir la tasa de neumotórax y la necesidad de ventilación mecánica. Los resultados de un gran

número de estudios sugieren que la CPAP nasal es una alternativa viable a la VM para el manejo inicial de los RNP que respiran espontáneamente, ya que además de reducir la necesidad de VM, también se ha asociado a una reducción en los días en VM en aquellos que finalmente la necesitan (91-94) y a una mejor función pulmonar (95). Además, ha mostrado reducir los episodios de apnea cuando se ha evaluado en los procesos de destete de la VM (96-98).

Sin embargo, la evidencia no es tan clara respecto a los beneficios de la CPAP nasal sobre la incidencia de la DBP y o sobre las secuelas neurológicas en los prematuros más pequeños (<28 semanas de gestación)(90). Tampoco es claro si los efectos benéficos observados a corto plazo se traducen en menores tasas de morbilidad (reducción de la DPB o de las secuelas neurológicas) o de la mortalidad a largo plazo. Además, no se puede pasar por alto que los mismos estudios que han mostrado los beneficios descritos con la CPAP nasal, han reportado una alta tasa de RNP que fallan en el soporte con CPAP nasal (<40%) y desarrollan síndrome de dificultad respiratoria dentro de las primeras 24 a 48 horas, por lo que requieren ser intubados y puestos en VM (81,99,100). Es por esta razón que, más recientemente, el manejo temprano del RNP se ha encaminado hacia la ventilación no invasiva, a través de ventilación nasal con presión positiva intermitente conocida como NIPPV (por sus siglas en inglés). Esta estrategia promete superar la dificultad de la alta tasa de falla en CPAP nasal en los RNP más inmaduros quienes más fácilmente pueden presentar fatiga mientras respiran espontáneamente y presentar periodos de apnea frecuentes y a veces prolongados que requieren asistencia con VM de rescate

(101). Por tanto, determinar si el soporte ventilatorio con NIPPV se asocia a mejores desenlaces neonatales cuando se compara con la CPAP nasal, es un reto que aún hace parte de la agenda de investigación sobre el manejo respiratorio del RNP.

1.3. Justificación y presentación

De acuerdo con lo presentado hasta aquí, es claro que el adecuado manejo respiratorio del recién nacido prematuro a riesgo de presentar síndrome de dificultad respiratoria o que presenta signos de estrés respiratorio, es el mayor reto de los clínicos que cuidan de estos pequeños en las UCIN. De este manejo depende no sólo la sobrevida del RNP, sino también en gran parte la prevención de complicaciones indeseables como los síndromes de escape de aire, la persistencia del ducto arterioso, la retinopatía del prematuro, la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular y la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica, todas ellas asociadas a secuelas que llevan una discapacidad importante en la primera infancia y en algunos casos para toda la vida.

Las alternativas de manejo respiratorio del RNP que involucran el uso del surfactante y el soporte ventilatorio, así como sus posibles combinaciones, pueden tener diferentes efectos sobre estos desenlaces dependiendo de la edad gestacional del RNP al momento del nacimiento y otras características del RNP en el periodo perinatal. En consecuencia, la evaluación comparativa de estas estrategias idealmente debe tener en consideración las características propias

del RNP, las características propias del manejo clínico y la medición óptima de variables fisiológicas y los desenlaces finales, para poder determinar la superioridad de alguna de ellas con relación a las demás disponibles, o simplemente definir la idoneidad de cada práctica según el momento y el tipo de paciente al que serán aplicadas. Por otra parte, el alto costo asociado al cuidado perinatal, hace de la medición del consumo de recursos asociados a cada alternativa (desde su aplicación hasta el tratamiento de complicaciones y pasando por los días en soporte ventilatorio) otro aspecto relevante en el momento de tomar una decisión sobre las prácticas idóneas para ser adoptadas en el manejo respiratorio del RNP.

Por todo lo expuesto, con el fin de apoyar la toma de decisiones del clínico y por tanto la práctica basada en la evidencia, este trabajo pretendió dar respuesta a algunos de los interrogantes que existen actualmente en Colombia y en general en las UCIN del mundo, respecto a los factores que marcan la epidemiología de la DBP, así como a algunos interrogantes sobre las prácticas de manejo respiratorio del RNP más apropiadas para prevenirla.

Se siguieron varias aproximaciones metodológicas de investigación en salud y se tuvieron en cuenta las consideraciones enumeradas anteriormente para el estudio comparativo de las alternativas de manejo respiratorio en el RNP. En total se llevaron a cabo cinco trabajos de investigación independientes (un ensayo clínico, dos revisiones sistemáticas de la literatura, un estudio de casos y controles y un análisis económico de costo efectividad), todos ellos fueron

realizados por equipos multidisciplinarios que incluyeron expertos clínicos en el área de neonatología, enfermeras, bioestadísticos y economistas en salud, los cuales fueron invitados a participar de acuerdo con los retos de cada estudio. En todos ellos la autora de esta tesis participó como investigador dada su formación de enfermera especialista en cuidado respiratorio y metodóloga, magister en Epidemiología Clínica.

La reunión de todos estos estudios encaminados a resolver algunos de los interrogantes vigentes sobre el cuidado del RNP, justifica el presentar esta tesis como compendio de publicaciones, las cuales han sido generadas a partir de los resultados de cada estudio. Si bien el manuscrito que reporta los resultados del análisis económico no se presenta en la sección de resultados de esta tesis, por no haber sido publicado aún al cierre de este documento (requisito indispensable para las tesis por compendio de publicaciones), sí se anexa como documentación complementaria dado que este análisis fue desarrollado con el fin de identificar la estrategia de manejo respiratorio más eficiente en prevenir la DBP cuando se usan como parte del manejo temprano del RNP con síndrome de dificultad respiratoria en un país de medianos ingresos (Colombia) y sus resultados ya se encuentran sometidos a publicación.

Se espera que este trabajo tenga un impacto clínico así como social y científico para Colombia y el resto del mundo por diferentes razones: el uso de herramientas de síntesis crítica de la evidencia científica como son las revisiones sistemáticas, facilitarán al clínico encargado del manejo de los recién

nacidos prematuros la evaluación, en un tiempo más razonable, de la creciente cantidad de información científica disponible para la toma de sus decisiones terapéuticas. La identificación de prácticas de manejo respiratorio más efectivas en reducir la incidencia de la DBP y otros desenlaces pulmonares y neurológicos indeseables en el periodo neonatal, permitirá tomar acciones clínicas más efectivas en el cuidado de rutina de los RNP. La identificación de factores maternos, neonatales y del manejo terapéutico, relacionados con la incidencia de DBP en una población de recién nacidos prematuros, permitirá definir acciones de prevención encaminadas a disminuir su incidencia en los recién nacidos con alto riesgo de desarrollarla. Por último, los resultados de todas estas acciones contribuirán a disminuir el costo de atención y la carga de la enfermedad por discapacidad en los niños que padecen la DBP en sus primeros días de vida, además que ayudarán a guiar la agenda de investigación en este aspecto del cuidado neonatal.

Cabe anotar que durante el tiempo de realización del programa de doctorado en Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica, la autora de esta tesis ha participado en diferentes estudios de investigación y en el desarrollo de recomendaciones clínicas dentro de la misma línea de investigación de "Cuidado Respiratorio del Recién Nacido Prematuro" en la que se presenta la tesis. Los resultados de dichos trabajos permiten complementar la visión global del problema de salud que se ha abordado en esta tesis por estar relacionados con la prevención de la displasia broncopulmonar, con el cuidado de los niños que la han padecido en edad temprana y con el impacto económico de algunas de estas

prácticas. Por esta razón, las copias de los resultados alcanzados en estos trabajos (manuscritos finales o artículos publicados) también se incluyen como anexos a este documento de tesis (ver tabla de contenido: Tomo II). Entre ellos se encuentra una copia de la versión definitiva de la guía de práctica clínica: "Guía de Atención Integral del Recién Nacido con Trastorno Respiratorio", de la cual la autora formo parte del grupo desarrollador como experta en metodología y en la que se aplicaron la información, los resultados y conocimientos obtenidos a través de los trabajos generados como parte de esta tesis para el desarrollo de varias de las preguntas que responde la guía acerca el cuidado del RNP con síndrome de dificultad respiratoria. Como parte del desarrollo de las recomendaciones de esta guía, se adelantó el análisis económico: "Análisis de Costo-efectividad de la CPAP nasal y la CPAP nasal con surfactante pulmonar, como alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia", del cual la autora de esta tesis, como experta en esa área de investigación tomó parte activa, el resultado final de este análisis también se anexa a este documento.

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

Con base en la revisión de la literatura realizada como parte del marco de referencia y en la experiencia previa de investigación en el área de cuidado respiratorio del recién nacido prematuro, para este trabajo se plantearon los siguientes objetivos:

2.1. Identificar, entre las intervenciones más ampliamente usadas para el manejo respiratorio del recién nacido prematuro en las primeras horas de vida, las más efectivas para la prevención de la displasia broncopulmonar y de otros desenlaces neonatales (pulmonares y neurológicos) indeseables.

Este objetivo se alcanzará mediante el logro de los siguientes objetivos específicos:

2.1.1. Determinar la efectividad en reducir la necesidad de ventilación mecánica y mejorar los desenlaces neonatales (entre ellos la incidencia de la displasia broncopulmonar), del tratamiento con surfactante pulmonar temprano en comparación con el manejo con surfactante pulmonar a necesidad (de tratamiento o de rescate), en los recién nacidos estabilizados con CPAP nasal poco después del nacimiento.

2.1.2. Determinar la efectividad de la estrategia de administración profiláctica de surfactante pulmonar al recién nacido prematuro para la prevención de la displasia broncopulmonar, en comparación con la administración de surfactante a necesidad (de tratamiento o de rescate).

2.1.3. Identificar, entre las estrategias de soporte ventilatorio y modos de ventilación comúnmente usados para el manejo temprano del recién nacido prematuro que requiere intubación endotraqueal como parte del tratamiento

inicial del síndrome de dificultad respiratoria, la(s) que se asocia(n) a menor riesgo de displasia broncopulmonar y de otros desenlaces neonatales indeseables.

2.2. Identificar los factores que determinan la incidencia de la displasia broncopulmonar en los recién nacidos prematuros y las posibles causas de variación de esta incidencia entre las diferentes ciudades y poblaciones.

Este objetivo se alcanzará mediante el logro de los siguientes objetivos específicos:

2.2.1. Identificar los factores del recién nacido, de la madre y del manejo clínico neonatal, asociados a la displasia broncopulmonar en la población de recién nacidos prematuros en Colombia.

2.2.2. Identificar las diferencias en las características de la población, o en las prácticas de cuidado respiratorio que puedan explicar la alta variabilidad observada en la incidencia de la DBP entre las diferentes poblaciones y ciudades.

2.3. Presentar algunos de los desarrollos más recientes para favorecer la prevención de la displasia broncopulmonar y de sus complicaciones posteriores en los niños que la han padecido.

CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA

Para el cumplimiento de los objetivos planteados se diseñaron cuatro estudios de investigación diferentes; su diseño fue escogido de acuerdo con la pregunta que se pretendían responder. Para determinar la efectividad de las diferentes estrategias de manejo ventilatorio del recién nacido prematuro en la prevención de la displasia broncopulmonar, se diseñaron tres estudios de investigación clínica independientes: un ensayo clínico aleatorio, una revisión sistemática de ensayos clínicos (RSL) y una revisión sistemática de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que podríamos llamar en español “revisión global” pero se conoce más comúnmente por su nombre en inglés como “*overview*” (102,103). Para identificar los factores del recién nacido, de la madre y del manejo clínico neonatal, asociados a la displasia broncopulmonar en una población de recién nacidos prematuros en Colombia, se diseñó un estudio de casos y controles basado en los registros históricos de información recolectada previamente como parte de un ensayo clínico.

A continuación se presentan los estudios realizados con una breve reseña sobre los componentes propios de cada diseño en la que se hace énfasis acerca de los principios metodológicos que justificaron los procedimientos seguidos en cada uno de estos estudios. La descripción detallada de la metodología específica seguida para alcanzar los objetivos de cada estudio se pueden consultar directamente en las publicaciones que éstos generaron, las cuales hacen parte del Capítulo 4. Resultados.

3.1. Métodos para alcanzar el objetivo 2.1.1. *“Determinar la efectividad en reducir la necesidad de ventilación mecánica y mejorar los desenlaces neonatales (entre ellos la incidencia de la displasia broncopulmonar), del tratamiento con surfactante pulmonar temprano en comparación con el manejo con surfactante pulmonar a necesidad (de tratamiento o de rescate), en los recién nacidos estabilizados con CPAP nasal poco después del nacimiento”*

3.1.1. Ámbito y descripción del estudio

Se diseñó un ensayo clínico aleatorio (ECA) multicéntrico en ocho UCIN en Colombia, con el objetivo de evaluar la efectividad de la adición de terapia de reemplazo de surfactante pulmonar en forma temprana al tratamiento con CPAP nasal temprano, para reducir la necesidad de ventilación mecánica, así como la DBP entre otras complicaciones relacionadas con el manejo ventilatorio, en el RNP menor de 30 semanas de gestación al nacer.

El estudio se realizó dentro de la Red Colombiana de Investigación Neonatal, que está conformada por neonatólogos clínicos de varias instituciones hospitalarias que cuentan con unidades de cuidado intensivo neonatal de tercer nivel de complejidad en Colombia e investigadores de diferentes instituciones académicas de Colombia y de Estados Unidos de América: la Pontificia Universidad Javeriana (PUJ), The Vanderbilt University y The Florida International University. Esta red tiene una trayectoria en investigación verificable en la literatura científica (104-107)

Su protocolo fue escrito en inglés bajo el título: *“Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure and early Surfactant Therapy in Preterm Infants 27-31 Weeks Gestation in Colombia: A Randomized controlled trial”*, dado que el investigador principal era miembro de la División de Neonatología de la Vanderbilt University en Nashville (Tennessee) en los Estados Unidos de América y se requirió de la lectura y aprobación del comité de investigación y ética de dicha Universidad para su ejecución.

El estudio contó con la participación de ocho UCIN de tres ciudades principales en Colombia (Bogotá, Cali y Bucaramanga). La planeación, coordinación y análisis de datos de este ECA se realizó en el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB) de la Pontificia Universidad Javeriana, siguiendo las directrices internacionales de planeación y conducción de ECAs en el área clínica y bajo la coordinación general de la autora de esta tesis, miembro investigador de la Red Colombiana de Investigación Neonatal.

El protocolo de este estudio fue registrado en el registro de ensayos clínicos de los Estados Unidos de América: “Clinical Trials” (<http://clinicaltrials.gov/>) bajo el número: NCT00563641.

3.1.2. Justificación del diseño

El ensayo clínico controlado es un diseño experimental que tiene como objetivo determinar si las modificaciones a la variable independiente (la que

se encuentra bajo el control del investigador, en este caso el tipo de soporte respiratorio) modifican la(s) variable(s) dependiente(s) o desenlace(s) (en este caso la necesidad de ventilación mecánica y otros desenlaces neonatales). Para lograrlo, el ECA compara los resultados de la exposición (experimental) en un grupo de sujetos con los de otro grupo sometidos a una exposición de control. Es por tanto necesario obtener grupos de comparación tan similares como sea posible en los aspectos diferentes a la exposición que pueden influir sobre el desenlace (conocidos como factores de confusión o variables modificadoras de efecto) de forma que la única diferencia entre los grupos sea la intervención que reciben. Si esto se logra, las diferencias en la frecuencia de aparición del desenlace se podrán atribuir a las intervenciones, ya que en los demás aspectos los grupos eran comparables (108).

Como el objetivo de este estudio fue demostrar que la nueva intervención (adición de surfactante temprano al soporte ventilatorio con CPAP nasal temprano) produce mejores resultados que la habitual (CPAP nasal temprano solo), se siguió un experimento clínico de diseño "convencional" en el cual los sujetos elegibles fueron distribuidos en dos grupos independientes (experimental y de control) en los que recibieron la intervención correspondiente.

Dado que la diferencia que se pretende demostrar con las intervenciones en evaluación en un ECA es en la mayoría de los casos muy pequeña, para asegurar la validez y confiabilidad de los resultados es necesario refinar los

métodos del estudio empleando técnicas que permitan aislar los efectos de las intervenciones de las muchas otras variables que pueden influir en el desenlace. Estos métodos deben ser explícitos y descritos en detalle en el protocolo del estudio y hacer parte del Manual de Procedimientos Operativos Estandarizados, que se entrega a cada centro participante en el estudio, en caso de los estudios multicéntricos. La tabla 3 presenta los componentes del protocolo de un ECA.

Tabla 3. Componentes del protocolo de un ensayo clínico

Diseño del Estudio
Pregunta del estudio Población (Criterios de inclusión y exclusión) Consideraciones generales sobre tamaño de muestra y poder estadístico
Asignación
Definición de grupos de comparación : aleatorización, estratificación Administración de las intervenciones
Evaluación
Evaluación de base Evaluación de resultados: estrategias de seguimiento, estudio abierto o ciego Evaluación de adherencia a las intervenciones
Análisis
Comparación de base Comparación de resultados: Análisis por intención de tratar o por protocolo Ajuste por variables de confusión
Interpretación
Extrapolación y generalización de los hallazgos
<i>Tomada con permiso de reproducción de: Epidemiología Clínica: Investigación clínica aplicada (108)</i>

3.1.3. Métodos y procedimientos

A continuación se describen cada uno de los componentes del diseño, los métodos y procedimientos seguidos en este ECA con el fin de asegurar la validez de sus resultados.

3.1.3.1 Selección de la población de estudio:

Con el fin de asegurar la homogeneidad entre los grupos que serán distribuidos en las intervenciones a comparar, es necesario se establecer a priori los criterios de elegibilidad de la población de la cual serán seleccionadas los grupos a comparar. Los criterios de selección se definen teniendo en cuenta el beneficio potencial y la posibilidad de eventos adversos de las intervenciones, así como el control de las variables de confusión conocidas (108).

Para este ECA se limitó la población de estudio a RNP con 27 a 31 semanas de gestación, que al momento del nacimiento no requirieran reanimación e intubación endotraqueal dado por Apgar a los 5 minutos menor o igual a 2; malformaciones congénitas, o antecedente de ruptura prematura de membranas mayor a 3 semanas.

3.1.3.2 Tamaño de la muestra

Para garantizar el número de sujetos necesario para encontrar las diferencias clínicamente significativas esperadas, es necesario tener en cuenta varias consideraciones al momento de calcular el tamaño de muestra: la frecuencia

esperada del desenlace en el grupo control, la diferencia de esta frecuencia basal y la esperada en el grupo experimental (que esta diferencia sea clínicamente relevante) y las probabilidades aceptadas de cometer errores de tipo I y de tipo II (probabilidades de error en la estimación que se está dispuesto a tolerar) (109).

Para este ECA, de acuerdo con la revisión que se realizó sobre estudios previos, la incidencia de necesidad de VM esperada en el grupo control se estimó en el 50%. Se estimó también que la administración temprana de surfactante podría reducir esta incidencia cerca del 20%. Esta diferencia (la reducción del 50% al 30%) entre los dos grupos, se consideró clínicamente relevante. La probabilidad de error tipo I se estableció en 0,05 (convencional) y la probabilidad de error tipo II en 0,1, lo que permitiría tener un poder para identificar diferencias más allá del azar del 90%. Se calculó así un tamaño de muestra de 348 pacientes. Con esta muestra se estimó estar en capacidad de detectar además, una diferencia en la incidencia de la displasia broncopulmonar del 15 % o más entre los dos grupos.

3.1.3.3 Asignación de los sujetos al tratamiento

El método óptimo para asignar los sujetos a la intervención experimental y de control es por medio del azar, y es conocido como asignación aleatoria, o aleatorización. Una verdadera asignación aleatoria, significa que cada sujeto tiene una probabilidad única, independiente y conocida de recibir los tratamientos del estudio. La principal ventaja de la aleatorización es que

evita los potenciales sesgos que surgirían si el investigador hiciera de manera directa la asignación. Adicionalmente, con esta forma de asignación se obtienen grupos comparables en los factores conocidos y desconocidos, particularmente en los factores pronósticos que pueden alterar la respuesta a la intervención. Esta ventaja se obtiene más fácilmente entre mayor sea el tamaño de muestra a estudiar. Cuando el tamaño de muestra es pequeño y la probabilidad de que aparezcan diferencias entre los grupos en algunas características de base es mayor, se pueden usar estrategias complementarias a la aleatorización para garantizar mayor similitud entre los grupos, como son la estratificación pronóstica y la aleatorización por bloques. La aleatorización por estratificación pronóstica se hace de acuerdo con las variables que se consideran más asociadas con las variables dependientes, por las cuales se crean subgrupos o estratos de aleatorización, haciendo que esta variable de confusión se distribuya homogéneamente entre los grupos de tratamiento. La aleatorización por bloques permite evitar disparidades en el número de individuos asignados a los grupos de estudio particularmente cuando el tamaño de muestra es pequeño y en él participan varios centros con tasas de reclutamiento diferentes. Si los sujetos van a ser aleatorizados a dos tratamientos, A y B, la aleatorización se hace por bloque pares de tamaño pequeño (seis u ocho sujetos) asegurándose que en cada bloque de tamaño par la mitad de los sujetos queda asignada al tratamiento A y la otra mitad al tratamiento B. Para evitar que los investigadores identifiquen la secuencia de asignación, o descubran la asignación del último

sujeto del bloque en los estudios abiertos, es deseable que se establezcan bloques de tamaño variable y determinados por azar, que no sean conocidos por el grupo investigador a cargo del cuidado de los participantes (108).

En este ECA, la asignación al tratamiento se realizó en forma aleatoria y por estratificación según dos criterios pronósticos, uno según la institución o centro donde el RNP era incluido en el estudio y el otro según la edad gestacional al momento del nacimiento (estimada por la última ecografía). La secuencia de asignación fue preparada en un programa especial para aleatorización (el programa RALLOC: Stata module to design randomized controlled trials) (110), asegurando bloques de tamaño variable de seis y ocho sujetos.

3.1.3.4 Asignación oculta o enmascarada

Esta es una característica muy importante que deben cumplir los ECAs para complementar el control de posibles sesgos en la asignación del tratamiento. Significa que la decisión de incluir a un sujeto en el estudio se toma sin conocer cuál será la intervención que recibirá o a la que quedará asignado. De lo contrario es posible que se introduzcan sesgos creando grupos con diferencias en sus factores pronósticos desde el comienzo del estudio, lo cual generalmente lleva a sobreestimar el efecto de la intervención experimental (108). Los métodos para garantizar la asignación oculta incluyen: la asignación remota por llamada a un centro coordinador encargado de informar el tratamiento a asignar al sujeto, el empleo de sobres sellados y

opacos numerados secuencialmente que deben ser abiertos en el momento que el sujeto está incluido en el estudio, entre otros.

Para este ECA, la asignación al tratamiento fue preparada por el centro coordinador para cada centro y entregada a los centros participantes en sobres opacos, sellados, debidamente numerados y clasificados para cada estrato de edad gestacional (estrato 1: entre 27 a 29 semanas; estrato 2: de 30 a 31 semanas). Por cada centro, se llevó un registro de apertura de sobres y asignación para asegurar su apertura secuencial según la numeración preestablecida.

3.1.3.5 Administración de las intervenciones

La selección de las intervenciones a comparar en un ECA, debe basarse en la premisa de que la intervención experimental produce un beneficio adicional a la terapia usualmente disponible para el tratamiento de la condición que padecen los sujetos del estudio. Ambas intervenciones (experimental y de control) deben ser descritas en detalle y con precisión respecto a su forma de administración, dosis, frecuencia, persona a cargo de administrarla etc. Todos los demás procedimientos e intervenciones que reciban los participantes en el estudio deben ser en lo posible iguales (mientras no presenten complicaciones o eventos adversos que ameriten una conducta clínica diferente), de tal forma que la única diferencia posible en su manejo o tratamiento este dada por las intervenciones bajo estudio (108).

En este ECA, al establecer cuál sería la mejor terapia de comparación (control) se tuvo en consideración la exitosa experiencia reportada por los centros que utilizaban de rutina, para el cuidado de los RNP con primeros signos de síndrome de dificultad respiratoria, la CPAP nasal y limitaban el uso de surfactante pulmonar a aquellos RNP que estando en CPAP, presentaban agravamiento de los síntomas respiratorios. Se definieron entonces las intervenciones así: *la terapia experimental* fue la administración de surfactante pulmonar temprano y soporte con CPAP nasal dentro de los primeros 60 minutos de vida y *la terapia de control* como soporte con CPAP nasal dentro de los primeros 60 minutos de vida sin aplicación de surfactante, el cual estuvo disponible para ser aplicado de tratamiento o de rescate según necesidad. Para asegurar que los RNP del estudio fueran estabilizados con técnicas estandarizadas en sala de partos, las instituciones participantes en el estudio fueron dotadas del sistema “*Neopuff infant resuscitator®*”, un sistema especial para ventilación asistida controlada durante la resucitación. Asimismo la intervención con CPAP nasal fue estandarizada mediante el uso del “*Bubble NCPAP system®*”. Los médicos neonatólogos, enfermeras y terapeutas que cuidaron de estos pacientes, recibieron por parte del estudio un entrenamiento sobre resucitación cardiopulmonar y manejo de los sistemas Neupuff y Bubble NCPAP en dos talleres previos al inicio del estudio, impartidos por el centro coordinador del estudio DECB en la PUJ.

3.1.3.6 Mediciones-evaluación de desenlaces

Una vez el sujeto es ingresado al estudio (por su aceptación voluntaria a participar), se inicia la medición de las variables que se requieren para evaluar las respuestas al tratamiento y para controlar por los potenciales modificadores de efecto y variables de confusión conocidos y establecidos a priori. La evaluación del estado basal (evaluación de base) permite obtener la información necesaria sobre la población de estudio para establecer la comparabilidad de los grupos antes de iniciar la intervención, realizar la estratificación por factores pronósticos y evaluar la importancia de ciertos factores de riesgo sobre los resultados. Una vez que los sujetos reciben las intervenciones bajo estudio, es necesario determinar su impacto sobre la condición de base, se inicia entonces la etapa de seguimiento en la que se realizará la evaluación periódica de la adherencia a las intervenciones y de los resultados. Para esto se requiere definir claramente y de forma operativa las variables a medir en el estudio. Las variables independientes que son necesarias para conocer el estado basal del participante y las dependientes que es necesario medir para establecer los resultados o efecto de la intervención. La escogencia de la(s) variable(s) desenlace o variables resultado, debe considerar su relevancia para la salud del paciente, es decir que mida un aspecto importante del problema de salud que se desea impactar. De igual forma es necesario identificar los efectos secundarios y eventos adversos posibles relacionados con la intervención y establecer las variables a medir para su correcta identificación. El investigador, además de

definir todas estas variables, debe establecer quienes las van a medir, el momento más apropiado para su medición y los instrumentos que se usaran en cada caso (cuestionarios, examen físico, laboratorios etc.), así como los mecanismos para identificar oportunamente los eventos indeseables durante el seguimiento. Es necesario que estas mediciones (durante el periodo de seguimiento) se realicen de igual forma en los dos grupos de tratamiento para evitar sesgos de medición, lo que implica que las personas que realicen las mediciones, tengan el entrenamiento necesario para hacer su adecuada valoración (111).

Para este ECA, desde el momento del nacimiento hasta el alta hospitalaria, el médico investigador en cada centro participante, evaluó diariamente a los RNP incluidos en el estudio para realizar las mediciones de las variables de interés. Esta información se registró en el formato de reporte de caso correspondiente de cada paciente (CRF- por sus siglas en inglés). La valoración diaria de cada RNP incluyó: 1) la valoración clínica del estado general del neonato y de su función respiratoria; 2) la verificación del correcto funcionamiento del sistema proveedor de CPAP nasal y la seguridad del RNP que lo recibía; 3) la evaluación de la presencia de los desenlaces (tanto de efectividad como de seguridad) de interés para el estudio. Las variables a medir en cada valoración, su definición operativa, forma y momento de medición así como el responsable de realizarla, fueron descritas detalladamente en el Manual de Procedimiento Operativos del estudio

entregado a cada centro participante y se pueden consultar en el artículo que se presenta en la sección de resultados (Resultado 4.1).

3.1.3.7 Evaluación ciega o enmascarada

Tan importante como definir la relevancia de las variables resultado, es establecer la forma en que se medirán para evitar el potencial riesgo de sesgo en la medición o evaluación de las mismas. El conocimiento, por parte del evaluador, del tratamiento que recibe cada sujeto puede hacer que el observador influya en la identificación o reporte de los eventos de interés (108). La probabilidad de este sesgo de medición está directamente relacionada con las variables empleadas para la definición del resultado final, por lo que se deben seleccionar variables duras (no dependientes del observador) o en caso de que estas no sean posibles, es necesario asegurar estrategias que garanticen la validez de su medición. La mejor estrategia para controlar estos sesgos es que los evaluadores del desenlace no conozcan la intervención que reciben los participantes, lo que se conoce comúnmente como "evaluación ciega" (108). En ECAs que se adelantan en sujetos conscientes o que están en capacidad de identificar las diferencias en el tratamiento que recibe, es deseable que ellos también desconozcan el tratamiento que les ha sido asignado para evitar que modifiquen su comportamiento o mejoren la percepción de su respuesta al tratamiento, consciente o inconscientemente por esta razón.

Este ECA, por la naturaleza de las intervenciones fue abierto (la evaluación de los desenlaces no fue cegada con respecto a la intervención recibida), sin embargo, las mediciones de los desenlaces de interés se basaron en criterios preestablecidos y reproducibles. Por ejemplo, el desenlace principal fue la “necesidad de ventilación mecánica”, también llamado en el estudio como “fracaso terapéutico” y fue definido operativamente de acuerdo con criterios claros basados en las mediciones de la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), la saturación arterial de oxígeno (SaO_2), y los gases arteriales además de la valoración clínica del estado del paciente. Los médicos investigadores de todos los centros participantes en el estudio estuvieron de acuerdo con esta definición desde el diseño del protocolo, la cual fue estandarizada entre los médicos a cargo del cuidado de los RNP en los talleres de entrenamiento realizados a priori y claramente descrita en los Manuales de Procedimientos Operativos Estandarizados. Esta definición así como las de los demás desenlaces medidos se describe detalladamente en el artículo (Resultado 4.1.).

3.1.3.8 Análisis de los resultados

El análisis en los ECAs tiene tres objetivos principales: 1) resumir la información de base de la población de estudio y establecer la similitud de los grupos comparados; 2) probar la hipótesis de estudio, al establecer si existen diferencias clínicas y estadísticas significativas entre las variables dependientes entre los dos grupos; 3) controlar por los posibles efectos de

variables de confusión que por azar no hayan quedado distribuidas en forma similar entre los grupos de estudio (108).

Durante la fase de comparación de los resultados (variables dependientes), se establece si hay asociación entre las intervenciones y los desenlaces del ECA. Para esto, el investigador debe establecer previamente el tipo de análisis a seguir de acuerdo con la naturaleza de la pregunta planteada en su estudio; esta puede ser de eficacia o de efectividad. En el primer caso el ECA será "explicativo" para definir la acción de la intervención sobre la variable en condiciones de manejo óptimas. En el segundo caso, el ECA será de tipo pragmático ya que intenta determinar la efectividad del tratamiento describiendo sus consecuencias buenas y malas, en las circunstancias clínicas usuales del cuidado del paciente con la condición del estudio. En los análisis de ECAs explicativos se incluyen únicamente los sujetos que recibieron el tratamiento asignado, excluyendo los casos no adherentes, y de ellos los que finalmente completaron el seguimiento hasta evaluar el desenlace de interés, lo que se conoce como "análisis por protocolo". En contraste, el análisis de los ECAs pragmáticos, incluye todos los sujetos participantes del estudio (adherentes o no al tratamiento asignado por aleatorización), lo que se conoce como análisis por "intención de tratar". Este último, es el análisis más recomendado para la prevención de sesgos que favorezcan inadecuadamente alguna de las intervenciones en evaluación, ya que así es posible atribuir la falta de adherencia al tratamiento como una falla en su efectividad (108).

Los análisis de este ECA se realizaron bajo el principio de “intención de tratar”, de tal forma todos los RNP que ingresaron al estudio fueron analizados en el grupo asignado por la aleatorización. Los RNP en el grupo de tratamiento de CPAP nasal temprano más surfactante temprano que no pudieron ser extubados y puestos en CPAP nasal después de la administración de surfactante fueron analizados como “fracasos al tratamiento”. Se evaluó la asociación entre la terapia asignada y los desenlaces: necesidad de intubación endotraqueal y ventilación mecánica; desarrollo de “DBP”. Como medida de asociación se estimó el riesgo relativo (RR) y como medida de precisión de las estimaciones se usó el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para identificar el tamaño del efecto que pueda tener la terapia experimental se calculó el número necesario a tratar (NNT) y la reducción absoluta del riesgo (RAR) con los correspondientes IC 95%. Dado que el control de las variables que podrían modificar el efecto de la intervención y actuar como factores de confusión se realizó desde la aleatorización, no fue necesario realizar ajustes adicionales por estas variables en el análisis. Los análisis se realizaron en la población global estudiada, controlando por la diferencia de riesgo dada por la edad gestacional al nacer. Es pertinente aclarar aquí que *post hoc* se realizaron análisis de subgrupos, con carácter puramente exploratorios, ya que el tamaño de muestra calculado no consideró análisis de subgrupos y por tanto era bastante probable que el estudio no lograra el poder suficiente para

identificar diferencias entre los grupos de tratamiento analizados en subgrupos de riesgo.

3.1.4. Consideración sobre los principios éticos en el ECA *“Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) and early Surfactant Therapy in Preterm Infants 27-31 Weeks Gestation in Colombia: A Randomized controlled trial”*.

3.1.4.1. Respeto por las personas (autonomía y protección)

Este estudio, al ser experimental requiere que la participación de los sujetos sea voluntaria, basada en el conocimiento de los riesgos y beneficios que puede obtener con su participación en el estudio y que la participación sea libre de coacción. La invitación a participar en este estudio, se hizo a través de un texto explicativo a los padres sobre la posible enfermedad de su hijo al nacer, las alternativas de tratamiento y los riesgos y consecuencias posibles de las terapias que se estaban evaluando en el estudio. Solo ingresaron al estudio los RNP de padres que habían dado su consentimiento de participar antes del parto. No se ofreció compensación alguna a los padres por permitir la participación de su hijo.

3.1.4.2. Búsqueda del bien (maximizar los beneficios y minimizar los riesgos)

Desde el planteamiento del estudio se realizó el balance entre los riesgos para el participante y los beneficios que se obtendrán del estudio. Hasta el

momento del inicio del estudio no se habían reportado eventos adversos serios o complicaciones asociadas con el manejo del RNP en los sistemas de presión positiva continua en la vía aérea. Sin embargo en varias publicaciones se reportaba que la CPAP nasal se había visto asociado a laceraciones del tabique nasal por la forma de adaptación del sistema (a través nasal prongs) y porque el RN se encuentra generalmente sin sedación respirando espontáneamente. Por lo anterior como medida de seguridad para los participantes, se entrenó al personal de enfermería y fisioterapia respiratoria de las instituciones participantes en el cuidado del RNP sometido a CPAP nasal y se buscó el dispositivo que mejores resultados había mostrado en este manejo, el cual fue dado por el estudio a todos los centros participantes. Finalmente, considerando la importancia del posible efecto que puede tener la intervención en reducir la frecuencia de desenlaces indeseables altamente asociados a cronicidad y secuelas, se consideró que el estudio tenía un balance positivo a favor de los beneficios.

3.1.4.3. Justicia (trato de acuerdo a lo moral y lo recto).

Los recién nacidos, y más aún los prematuros, son una población vulnerable y la experimentación en esta población debe estar justificada por un beneficio directo. Los efectos, tanto riesgos como beneficios de las terapias evaluadas, están condicionados por las características fisiológicas y clínicas especiales del RNP, por lo que su estudio en otras poblaciones no permitiría extrapolar los resultados de cualquier otra investigación para ser aplicables a los RNP.

Se consideró entonces justo y necesario evaluar directamente las intervenciones en los RNP para obtener su propio beneficio posterior.

3.1.4.4. Acciones encaminadas a garantizar la calidad de la información y la seguridad del sujeto de investigación

El estudio fue coordinado por el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, siguiendo las Guías de Buenas Prácticas Clínica de la Conferencia Internacional para la Armonización (112) y los estándares de calidad para la conducción de estudios experimentales en el área clínica planteados en la literatura (111,113).

Entre las acciones encaminadas a asegurar la calidad de la información recolectada, se pueden citar: el diseño y elaboración de manuales de procedimientos operativos estandarizados, en los cuales se agruparon las instrucciones pertinentes para cada paso del estudio (desde la tamización de pacientes potencialmente elegibles, hasta el cierre de caso una vez el participante salía del hospital, pasando por la asignación al tratamiento y el seguimiento diario); la realización de visitas previas al inicio del estudio a cada uno de los centros participantes, con el fin de verificar su infraestructura y socializar el protocolo del estudio entre el personal de las UCIN; el desarrollo de dos talleres de entrenamiento en los procesos del estudio dirigidos a investigadores y de asistentes de investigación encargados de recolección de información; la asignación y entrenamiento de un "monitor interno" encargado de visitar mensualmente cada uno de los

centros y verificar la información consignada en el CRF de cada paciente incluido en el estudio; el desarrollo de un plan de auditoría externa, contratada por el DECB, que incluyó dos procesos de auditoría durante el desarrollo del estudio.

Para garantizar la seguridad de los pacientes en el estudio se conformó un comité de seguridad de datos, conocido comúnmente por su nombre en inglés como "*Data Safety Monitoring Board*" (112), del cual formaron parte tres profesores de la Facultad de Medicina de la PUJ, externos al grupo investigador y coordinador del estudio. Dos de ellos son médicos y epidemiólogos clínicos y otro bioestadístico. Este comité estuvo encargado de realizar los análisis intermedios planeados en el protocolo y evaluar la frecuencia de presentación de eventos adversos serios para definir la seguridad de los participantes en el estudio.

El protocolo del estudio y el documento usado para obtener el consentimiento informado de los participantes en el estudio fueron evaluados y aprobados por el Comité de Investigaciones y Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana y los correspondientes Comités de Ética Institucionales de cada centro participante en el estudio.

El estudio contó con financiación de los Laboratorios Abbott y Fisher & Pickel Inc. Sin embargo, estas entidades no tuvieron inferencia en el diseño, conducción y presentación de resultados del estudio. Los miembros del

centro coordinador del estudio, así como los investigadores, declararon no tener conflictos de interés.

3.2. Métodos para alcanzar el objetivo 2.1.2. *“Determinar la efectividad en reducir la incidencia de la displasia broncopulmonar en los recién nacidos prematuros, de la administración profiláctica de surfactante pulmonar versus la administración tardía o selectiva”*

3.2.1. Ámbito y descripción del estudio.

Se diseñó una revisión sistemática de literatura (RSL) de ensayos clínicos aleatorios realizados con el objetivo de comparar el efecto de la administración profiláctica de surfactante con la administración de surfactante a necesidad (temprano o de tratamiento ante la dificultad respiratoria ya establecida), en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación al nacer.

Se escogió este diseño dado que en el año 2009, cuando se inició esta tesis doctoral, si bien existían revisiones sistemáticas de la literatura que habían abordado en forma válida esta pregunta, se habían publicado también nuevos ensayos clínicos realizados con el fin de responder esta misma pregunta de investigación, los cuales hasta ese momento no habían sido incluidos en ninguna RSL previa sobre el tema. La autora de esta tesis, como miembro autor de la colaboración Cochrane, propuso al grupo de revisión “Cochrane Neonatal Group” realizar la actualización de la revisión sistemática:

“Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants”, cuya última publicación en ese momento databa de 2001. Una vez aprobada la propuesta de actualización para esta RSL por parte de los editores del grupo de revisión neonatal, se dio inicio a la nueva revisión, la cual se desarrolló durante los meses de Marzo de 2010 y Diciembre de 2011.

3.2.2. Diseño y su justificación

Las RSL son un diseño integrativo que permite la evaluación de la efectividad de intervenciones que han sido estudiadas en forma similar por varios autores y sobre sus resultados es posible realizar análisis que agrupan los resultados de los mismos (metanálisis), con el fin de obtener con mejor precisión de las estimaciones. Dado que realizar el metanálisis son siempre es posible por las diferencias metodológicas de los estudios que la conforman, una RSL no siempre es un metanálisis, pero el metanálisis siempre es resultado de una RSL (114).

Las RSL presentan grandes ventajas sobre las revisiones narrativas en el momento de evaluar la evidencia que existe sobre un problema específico, principalmente porque son menos susceptibles de sesgos e imprecisiones al seguir el evaluador un protocolo preestablecido con una metodología explícita, rigurosa y sistemática para la identificación, evaluación y síntesis de la evidencia. Aunque, la escogencia de este diseño para dar respuesta a los interrogantes en salud no siempre es pertinente, ciertamente existen algunas

preguntas relevantes que sí ameritan realizar una RSL. Por ejemplo, es apropiado cuando existe la necesidad de aclarar inconsistencias entre los hallazgos de estudios que evalúan una misma exposición o intervención en poblaciones similares, o cuando hay numerosos ensayos clínicos sobre un tema pero no existe una síntesis que permita una visión global de la evidencia sobre el mismo. Este último, fue el caso de la RSL conducida inicialmente por Soll y col en 2001 sobre el efecto de la administración profiláctica de surfactante pulmonar en el RNP, la cual se actualizó como parte de este trabajo, dando como resultado el artículo que se presenta en el capítulo de resultados (Resultado 4.2).

La tabla 4 presenta los componentes del diseño que debe seguir una RSL y que fueron seguidos para esta RSL de estudios experimentales.

Tabla 4. Componentes del diseño de una RSL

Planteamiento de la pregunta de la revisión
Definición de los criterios de selección (inclusión y exclusión) de los estudios
Participantes
Intervenciones y comparaciones
Desenlaces
Diseño y calidad metodológica
Búsqueda de los estudios
Estudios publicados
Estudios no publicados
Selección de los estudios
Evaluación de la calidad de los estudios
Extracción de la información necesaria de los estudios
Análisis de la información
Evaluación de la heterogeneidad
Síntesis de resultados : medidas de resumen, modelos de efectos fijos o aleatorios
Análisis de sensibilidad y subgrupos
Análisis del sesgo de publicación
Interpretación de los resultados

3.2.3. Métodos y procedimientos

A continuación se describen, para cada uno de los componentes del diseño, los principios metodológicos que guiaron la conducción de esta RSL.

3.2.3.1. Definición de la pregunta de investigación

Para realizar una RSL, al igual que en cualquier otro diseño, es necesario establecer la pregunta de investigación en términos de la población o el tipo de sujetos, la exposición o intervención de interés, la intervención de control contra la cual se ésta se comparará, y los desenlaces o consecuencias que se espera modifique la intervención (114).

La RSL que aquí se presenta, fue diseñada con el fin de responder específicamente a la pregunta: ¿Cuál es la efectividad de administrar surfactante pulmonar profiláctico en comparación con el uso de surfactante administrado como tratamiento del SDR establecido, para reducir la mortalidad y la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica, en los RNP muy pequeños?

3.2.3.2. Criterios de selección

Dado que el sujeto primario de investigación en las RSL son los estudios que han evaluado la intervención de interés, es preciso especificar entonces el tipo de diseño de investigación de los estudios que se incluirán, la población de estudio y las intervenciones que hayan evaluado, así como los desenlaces que deben reportar, para ser elegibles de inclusión. En este paso, es

importante establecer un abalance apropiado entre ofrecer criterios muy estrictos o muy amplios, con el fin de lograr la precisión deseada para la relevancia clínica del problema, sin comprometer la validez de la RSL.

En consideración a que la pregunta a responder con esta RSL era una pregunta de efectividad de una intervención, se estableció como criterio de inclusión, que los estudios fueran de diseño experimental (ECAs), y dado que el interés está específicamente en determinar la efectividad de las intervenciones en la población de RNP, se estableció que los estudios debían estudiar o reportar resultados para los grupos de recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional al nacer. Respecto a la intervención de interés (administración profiláctica del surfactante) se estableció que para cumplir la característica de ser "profiláctica" debía haber sido administrada a todos los RNP en el momento de su nacimiento sin importar su condición respiratoria, ni esperar signos de estrés respiratorio para iniciarla. La administración selectiva o a necesidad (temprana o de tratamiento) se definió como la administración de surfactante a los RNP que presentaran signos de deterioro respiratorio asociados con síndrome de dificultad respiratoria en el periodo neonatal. Los criterios sobre los desenlaces reportados en los estudios fueron más amplios y se permitió la inclusión de estudios que reportaran uno o varios de los desenlaces de interés, así como el uso de diferentes definiciones para los mismos, con el fin de clasificarlos posteriormente de acuerdo con la similitud en los desenlaces medidos. Como desenlaces primarios se incluyó: la mortalidad neonatal o la mortalidad antes

del alta hospitalaria (por cualquier causa); la displasia broncopulmonar o la enfermedad pulmonar crónica. Como desenlaces secundarios en el periodo neonatal se evaluaron: el síndrome de fuga de aire (incluida la aparición de enfisema intersticial o neumotórax), la hemorragia pulmonar, la LPV, la HIV grados 3 y 4, la PDA, la sepsis y la enterocolitis necrotizante. Las definiciones usadas para cada una de estas variables desenlace se pueden consultar en el artículo que se presenta en el capítulo de resultados (Resultado 4.2).

Con el propósito de evaluar el impacto de la intervención a largo plazo, se incluyeron adicionalmente estudios observacionales tipo cohortes; como criterios de elegibilidad de estos estudios se estableció que: la población de estudio fueran niños de 1 año o más que hubiesen participado en alguno de los ECAs que cumplieron los criterios de selección descritos previamente y que hubiesen medido desenlaces relacionados con el desarrollo neurológico como la parálisis cerebral, el retraso mental definido por escala de Bayley (14,115) o similar, la ceguera y la pérdida de la audición.

3.2.3.3. Búsqueda de los estudios

Para asegurar la validez de la RSL es necesario adoptar medidas que garanticen la identificación de todos los estudios disponibles sobre el tema. Hacer una RSL a partir de sólo una parte de los estudios puede llevar, con mayor frecuencia, a que se omitan de manera sistemática los estudios que han mostrado resultados a favor de la intervención. Esto implica la necesidad de buscar estudios publicados y no publicados en la literatura científica ya

que se ha demostrado se publican más frecuentemente los estudios con hallazgos positivos (que demuestran beneficio con alguna de las dos intervenciones), que los estudios con resultados negativos. Esto puede llevar a lo que se conoce como sesgo de publicación, que se da cuando una RSL incluye sólo estudios publicados, lo que lleva a una sobre representación de estudios positivos, y como consecuencia, el efecto de la intervención se aumenta con relación al efecto real (114). Si esto ocurre las conclusiones de la RSL pueden ser espurias.

Existen varias estrategias que es apropiado usar en forma complementaria para localizar los estudios no publicados y reducir la posibilidad de sesgo de publicación. Entre estas estrategias están: la búsqueda en bibliotecas universitarias, la comunicación directa con expertos clínicos en el tema de interés, la consulta en registros de ensayos clínicos y la revisión de resúmenes de trabajos presentados en eventos científicos. Si bien la búsqueda de estudios publicados puede ser más sencilla que la de los no publicados, también debe cumplir con ciertos parámetros que garanticen su validez, el primero de ellos es incluir en la búsqueda todas las bases de datos científicas en salud existentes, el segundo, diseñar una estrategia de búsqueda sensible que permita, la identificación de todos los estudios registrados en las bases consultadas, aún aquellos que puedan estar mal clasificados (114). Esto último implica que el diseño de la estrategia de búsqueda sea hecho por un experto, que conozca los diferentes términos con que un mismo estudio o tema puede haber sido registrado en las bases a

través de los años, así como el uso de las herramientas que aumentan la sensibilidad de la búsqueda en casos específicos.

En esta RSL, la búsqueda de la literatura fue realizada en todas las bases de datos conocidas en salud, la estrategia fue diseñada por el *“Trial search Coordinator”* experto del grupo de revisión neonatal de la Colaboración Cochrane, quien además de definir los términos de búsqueda apropiados para cada base de datos, los combinó con la herramienta de máxima sensibilidad para identificación de ensayos clínicos, desarrollada por Dickersin et al. (116). Para identificar estudios de cohortes de seguimiento que hubiesen evaluado desenlaces relacionados con el desarrollo neurológico a largo plazo, el mismo experto diseñó una estrategia de búsqueda independiente, la cual se siguió en las mismas bases de datos ya mencionadas. Con el fin de evitar el sesgo de publicación e identificar estudios no publicados se consultaron las páginas de sociedades científicas y se buscaron ensayos clínicos registrados en los principales registros internacionales conocidos.

La estrategia de búsqueda y las bases consultadas en cada caso se especifican en el artículo (Resultado 4.2).

3.2.3.4. Selección de los estudios

El proceso de selección de estudios para dar respuesta a la pregunta planteada implica seguir varios pasos de forma iterativa hasta reducir de forma gradual el número de estudios hasta finalmente llegar a los que

cumplen los criterios de selección establecidos. En una primera fase, con base en el título y resumen, se clasifican los estudios en tres categorías posibles: elegible, excluido y potencialmente elegible (requiere mayor información para decidir). En una segunda fase, se evalúan los textos completos de los estudios que resultaron elegibles y potencialmente elegibles y se confirma el cumplimiento de todos los criterios de selección establecidos. Dado que establecer si un estudio es elegible o no supone el juicio de quien lo evalúa, se deben utilizar medidas para asegurar que el proceso ha sido libre de sesgos. La medida más aceptada es la revisión independiente por parte de dos o más evaluadores cada uno de los cuales decidirá, a la luz de los criterios de selección, si el estudio debe o no ser incluido. Los casos de desacuerdo se deben resolver por consulta a un tercero que realice la evaluación del artículo aplicando los mismos criterios (114). Otras estrategias como el enmascaramiento de los revisores con respecto a los autores de los artículos y de la revista en que han sido publicados, no han mostrado ser efectivas en reducir el sesgo de selección y por tanto han entrado en desuso (102).

Para esta RSL, la selección de los estudios elegibles fue realizada por dos revisores de forma independiente y luego comparada para identificar el grado de consenso y desacuerdo. Los desacuerdos fueron resueltos por consulta a un tercer autor de la RSL. Para garantizar la reproducibilidad del proceso, la información sobre razones de exclusión de los artículos fue registrada en formatos prediseñados y luego reportada como parte de los resultados de la revisión.

3.2.3.5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos:

Una vez seleccionados los estudios que harán parte de la RSL, es necesario establecer su calidad metodológica ya que de la calidad de los estudios primarios depende la validez de las conclusiones de la RSL. Si bien es deseable incluir en el metanálisis los estudios de calidad metodológica óptima (más válidos), no hay un consenso que así lo defina y en la mayoría de los casos, la calidad metodológica de los estudios es un aspecto que se evalúa ante la falta de consistencia entre los estudios aparentemente comparables, más que un criterio de selección de los estudios. Existen más de 100 instrumentos diseñados con el propósito de evaluar la calidad metodológica de los ECAs, la mayoría de ellos se basan en los criterios que han mostrado estar más asociados con modificación de los resultados de los estudios, que son en gran parte los mismos componentes del diseño y conducción de un ECA presentados anteriormente (102,114).

Para esta RSL, se evaluó la validez interna de todos los estudios incluidos a través de la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ECAs incluidos en una RSL (102). Esta herramienta se basa en la evaluación del riesgo de sesgo de las estimaciones resultantes de un ECA según las limitaciones metodológicas que tenga en su diseño o en su conducción. En particular "bajo riesgo de sesgo", indicaría que no hay ninguna limitación; "no claro riesgo de sesgo", indicaría alguna limitación metodológica y el "alto riesgo de sesgo" indicaría que hay una

grave limitación metodológica que muy probablemente invalida los resultados del estudio (117,118). En la tabla 5 se presentan los aspectos considerados en la evaluación de la validez interna de un ECA según este enfoque.

3.2.3.6. Extracción de los datos:

La información que debe obtenerse de cada estudio está determinada por la pregunta y objetivos que llevaron a conducir la RSL. En todos los casos, para evitar la posibilidad de sesgos en el proceso de extracción de información, es deseable que ésta se realice por dos evaluadores independientes y asegurar que el registro de la información se realice en un formato idóneo, estandarizado y previamente validado para esta tarea (102,114).

Para esta RSL, dos revisores, de manera independiente, realizaron la extracción de datos de los estudios seleccionados siguiendo un formato prediseñado que permitía registrar la información sobre los aspectos metodológicos de mayor interés para la evaluación de la calidad metodológica, así como la información necesaria para la evaluación del efecto de la intervención (características del estudio, intervenciones evaluadas y datos cuantitativos sobre la frecuencia de los desenlaces en cada grupo de intervención, reporte de subgrupos etc). La descripción detallada de los datos recolectados por cada estudio se puede consultar en la sección "*Data extraction and management*" del artículo que se presenta en el capítulo de resultados (Resultado 4.2).

Tabla 5. Aspectos para definir el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorios.

Limitación	Explicación
Falta de ocultamiento de la asignación	Los pacientes que ingresan al estudio, son conscientes de en cuál grupo va a ser asignado el siguiente paciente (Un problema importante en ensayos "pseudo" o "casi" aleatorizados con asignación por día de la semana, fecha de nacimiento, número de historia clínica etc.)
Falta de cegamiento	Los pacientes, los cuidadores, aquellos que registran los desenlaces, aquellos que adjudican los desenlaces o los analistas de datos están conscientes del brazo del estudio en el que están asignados los pacientes.
Conteo incompleto de pacientes y eventos en los desenlaces.	La pérdida de seguimiento y la falla en la adherencia al principio de intención de tratar cuando esté indicado.
Reporte selectivo de los desenlaces	Reportar solo algunos desenlaces y no otros en la base de los resultados.
Otras limitaciones	Terminar antes al observar beneficio en los ensayos aleatorizados, en particular si no existen unas reglas adecuadas de terminación. Uso de desenlaces no válidos reportados por el paciente Efectos de arrastre en ensayos cruzados Sesgo de selección en ensayos aleatorios en grupos

Tomada de Grade profiler help. Disponible en el sitio web: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

3.2.3.7. Análisis de la información

Para realizar el análisis de la información en la RSL se siguen en forma simultánea varias tareas con el fin de decidir la forma más adecuada de resumir y sintetizar la información encontrada. Entre estas tareas se

incluyen: la evaluación de la heterogeneidad, la síntesis de resultados, la presentación gráfica de los resultados, el análisis de sensibilidad y el de subgrupos y la evaluación de la posibilidad de sesgo de publicación. Cada uno de estos se describen de manera separada en los siguientes apartados.

3.2.3.8. Evaluación de la heterogeneidad

Es frecuente que los estudios primarios finalmente incluidos en la revisión tengan variaciones en sus métodos lo que hace necesario estudiar la heterogeneidad entre los mismos. Podemos definir dos formas de heterogeneidad: la clínica y la estadística. La clínica es la más relevante al momento de decidir si los estudios pueden o no ser analizados conjuntamente (metanálisis) para obtener un estimativo agrupado. Por tanto, es primero necesario establecer el grado en que las poblaciones, las exposiciones y los desenlaces de los estudios son semejantes. La heterogeneidad estadística se establece realizando pruebas que miden la probabilidad de que las diferencias entre los resultados de los estudios sean debidas al azar; si esta probabilidad resulta baja (por convención $<0,05$) se puede concluir que el azar no explica las diferencias entre los estudios, lo que sugiere que si hay diferencias reales entre ellos y por tanto no es pertinente realizar un metanálisis de estos resultados. En este caso, el investigador podrá considerar el análisis de subgrupos, ya sea por tipo de pacientes o de intervenciones o por tipo de estudios según su calidad metodológica, entre otros. Si las pruebas estadísticas de heterogeneidad no son estadísticamente

significativas (i.e. $p > 0,05$) no significa necesariamente que los estudios sean homogéneos, dado que estas pruebas han demostrado tener bajo poder, particularmente en presencia de un bajo número de estudios (103,114). Sin embargo, en estos casos, una vez se ha descartado la heterogeneidad clínica, es más procedente realizar el metanálisis de los resultados para obtener el estimativo agrupado.

En esta RSL, se identificaron varias fuentes de heterogeneidad clínica que justificaron los diferentes análisis que se describen más adelante. Para establecer la presencia de heterogeneidad estadística al interior de cada subgrupo, se realizaron pruebas de hipótesis como el test Q de Cochran y la estimación del I^2 , el cual representa la proporción total de la variación entre los estudios atribuible a su heterogeneidad y no simplemente al propio azar (119). La hipótesis establecida a priori fue: "Existe un menor efecto de la administración profiláctica de surfactante en los estudios con adecuada ocultación de la secuencia de aleatorización y un adecuado cegamiento de los responsables del cuidado y evaluación de los participantes". En cada prueba de hipótesis se evaluó la diferencia en los estimadores del efecto del tratamiento considerando el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo (120).

3.2.3.9. Síntesis de los resultados

Una vez se ha establecido la pertinencia de realizar un metanálisis, se debe definir el tipo de medida de resumen más adecuada para la naturaleza de los

datos (si son de tipo continuo o binario o de tiempo al evento). Es importante aquí tener en cuenta que el efecto global estimado, no es más que la media ponderada de los tamaños del efecto obtenidos en los estudios individuales, en el cual se asigna más peso a los estudios más precisos. Adicionalmente, se debe explorar cuál es el modelo de análisis más pertinente para los datos que se tiene, si el modelo de efectos fijos o el de efectos aleatorios. La decisión sobre el tipo de modelo a usar está determinada por la presencia de heterogeneidad. Hay argumentos que soportan el uso del modelo de efectos fijos únicamente cuando se ha descartado la heterogeneidad estadística, de lo contrario, según estos argumentos, debería usarse el modelo de efectos aleatorios. Sin embargo otra estrategia, que puede dar más solidez al análisis, es que ante la posible presencia de heterogeneidad se realicen los análisis con ambos tipos de modelos y comparativamente se determine si hay variación en los resultados. Si estos no difieren en la conclusión final, se puede tener la confianza en la validez de la síntesis obtenida con el modelo de efectos fijos, una vez que ha sido descartada la heterogeneidad clínica.

En esta RSL para expresar el efecto de la intervención sobre los desenlaces binarios se estimaron el riesgo relativo (RR) y la reducción absoluta del riesgo (RAR), todos los estimativos globales fueron calculados con sus correspondientes IC 95%. Para cada uno de los desenlaces evaluados se estableció la presencia de heterogeneidad estadística entre los estudios que los reportaron y de acuerdo a ella, cuando fue necesario se realizaron los análisis comparativos con los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios.

Todos los análisis se llevaron a cabo siguiendo el principio de intención de tratar (incluyen en el denominador a los pacientes en el grupo de estudio al que fueron asignados por aleatorización). Se utilizó el programa Review Manager 5 de la Colaboración Cochrane para analizar los datos de cada variable desenlace (102).

3.2.3.10. Análisis de subgrupos

El análisis de subgrupos en una RSL tiene como fin explorar el impacto que tienen las modificaciones en las intervenciones o en las características de los sujetos del estudio en la magnitud e incluso en la dirección del efecto de la intervención sobre los desenlaces.

Con el fin de controlar por posibles factores de confusión y remover las fuentes de heterogeneidad clínica entre los resultados de los estudios, para esta RSL se planteó a priori realizar análisis independientes para: 1) la población de RNP menor de 30 semanas de gestación al nacer, dado que el efecto de la intervención en estudio puede variar según la edad gestacional al momento del nacimiento; 2) la población de RNP cuyas madres habían recibido esteroides prenatales, dado que se ha demostrado previamente que el desarrollo de la DBP pueden tener un curso diferente en aquellos RNP cuya madre ha recibido un curso completo de esteroides prenatales. Adicionalmente, teniendo en consideración los cambios en la práctica actual de cuidado del RNP y que los estudios más recientemente publicados podrían incluir poblaciones manejadas o no con la CPAP nasal como parte del manejo

rutinario del RNP, los análisis de la población general así como los análisis independientes se realizaron teniendo en cuenta dos subgrupos de estudios: 1) estudios realizados en poblaciones de RNP puestos rutinariamente en CPAP nasal como parte del su tratamiento temprano, 2) estudios realizados en poblaciones que no recibían CPAP nasal de rutina; ya que se conoce que esta práctica puede cambiar en forma importante el efecto de las intervenciones sobre varios de los desenlaces medidos en esta RSL.

3.2.3.11. Presentación gráfica de los resultados

Generalmente los resultados de la RSL se presentan en el gráfico de “bosque” en el cual es posible observar los hallazgos de cada estudio y la estimación agrupada del efecto, si ha sido posible el metanálisis. Esta gráfica se realiza por cada desenlace evaluado, de tal forma que el número de gráficos es generalmente igual al número de desenlaces evaluados en la revisión. En ella se representan los resultados de los estudios que reportaron sobre el desenlace correspondiente, lo que permite visualizar más fácilmente la precisión en la estimación de los resultados de cada estudio, si hay inconsistencia en los resultados a través de los estudios y observar la diferencia en la magnitud y dirección del efecto (de la intervención sobre el desenlace graficado) a través de los diferentes subgrupos de análisis.

Para esta RSL, se utilizó la gráfica de bosque para resumir los resultados encontrados para diecisiete desenlaces evaluados para cada una de las

poblaciones evaluadas: población general, menores de 30semanas de gestación y población expuesta a esteroides en el periodo prenatal.

3.2.4. Consideración sobre los principios éticos de la investigación en seres humanos, en el desarrollo de las revisiones de la literatura

Las consideraciones sobre los principios éticos que se tuvieron encuentra para la realización de esta RSL, son las mismas consideradas en la realización de la overview que describe en el siguiente apartado, por tanto éstas se presentan para ambos estudios en el apartado 3.3.4.

3.3. Métodos para alcanzar el objetivo 2.1.3. *“Identificar, entre las estrategias de soporte ventilatorio y modos de ventilación comúnmente usados para el manejo del RNP que requiere intubación endotraqueal como parte del manejo inicial del síndrome de dificultad respiratoria, las que presentan menor riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar y de otros desenlaces neonatales indeseables”.*

3.3.1. Ámbito y descripción del estudio.

Para la fecha en que se realizó la búsqueda de la literatura científica presentada en el marco de referencia de este trabajo, existían varias revisiones sistemáticas de la literatura que habían abordado en forma válida la comparación de diferentes estrategias de manejo ventilatorio del RNP con estrés respiratorio o con inicio del síndrome de dificultad respiratoria, pero no se identificaba claramente su efectividad comparativa en la reducción de

la displasia broncopulmonar. La autora de esta tesis, se propuso entonces realizar un estudio agregativo tipo revisión de revisiones sistemáticas (*overview*) que permitiera resumir y evaluar la evidencia existente sobre el efecto de los sistemas de soporte ventilatorio más comúnmente usados en el manejo del RNP presenta signos de síndrome de dificultad respiratoria, en la prevención de la displasia broncopulmonar y otros desenlaces pulmonares y neurológicos indeseables.

Una vez perfeccionado el objetivo central del estudio, la autora invitó a participar en el estudio a diferentes expertos en el área clínica y metodológica de interés, con quienes desarrolló el protocolo a seguir, el cual fue titulado como: *“Respiratory care strategies and prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with respiratory distress syndrome”*. Este protocolo fue escrito desde su comienzo en inglés dado el carácter internacional del estudio al ser uno de sus coautores de lengua materna inglesa.

El estudio se realizó en el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la PUJ en el periodo comprendido entre los meses de Julio de 2010 y Marzo de 2012. Posteriormente se realizó una actualización de las búsquedas previa a su publicación en Noviembre de 2012.

Dado que en esta *overview* se evaluaron separadamente las estrategias usadas para soporte ventilatorio en los RNP que requieren intubación endotraqueal como parte del manejo inicial (estrategias invasivas) y aquellas

usadas en los RNP que respiran espontáneamente y por sus signos clínicos no requieren intubación endotraqueal (estrategias no invasivas), una vez finalizado el estudio, se consideró pertinente realizar dos publicaciones independientes de sus resultados, una sobre la efectividad de las estrategias soporte ventilatorio no invasivas y otra sobre las estrategias invasivas. Sólo esta última se presenta como uno de los resultados de esta tesis (Resultado 4.3) por tanto los métodos y procedimientos que se describen a continuación son los seguidos específicamente en la evaluación del efecto de las estrategias invasivas sobre la incidencia de DBP.

3.3.2. Diseño y su justificación

Una *overview* tiene como foco una condición o problema de salud para el cual hay dos o más intervenciones posibles. Su objetivo es servir como una versión final presentada en forma amigable, que permita al lector tener un resumen rápido (sobre una lista exhaustiva) de la evidencia pertinente sobre la efectividad de las intervenciones, para la toma de decisiones clínicas.

Basado en las características de este diseño y teniendo en consideración que uno de los principales objetivos de la ventilación mecánica es evitar la injuria pulmonar y el subsecuente desarrollo de enfermedad pulmonar crónica (como también se le conoce a la displasia broncopulmonar) y el sinnúmero de estudios que se han realizado para evaluar los diferentes tipos de ventilación mecánica y modos de entrega de esta ventilación, se consideró pertinente conducir una *overview*. Este diseño permitiría recopilar la

evidencia tanto de RSL como de ECAs realizados con el fin de evaluar los sistemas de ventilación mecánica, o los diferentes modos de ventilación usados como parte del manejo temprano del SDR en el RNP.

Realizar una *overview* sobre este tema significaba un reto importante para los investigadores dado que los estudios que evalúan las estrategias de ventilación han sido realizados en diferentes momentos del tratamiento del SDR o en diferentes poblaciones de RNP. Si bien muchos ECAs han evaluado la efectividad de las estrategias de ventilación como parte del manejo temprano del RNP (objetivo de este trabajo), la gran mayoría las han evaluado como estrategias de rescate cuando otra estrategia falla, o como estrategias de destete de la ventilación mecánica. Además, es importante resaltar las dificultades que supone realizar ECAs en este ámbito, principalmente por las condiciones en las que se debe seleccionar y aleatorizar a los participantes (generalmente en sala de partos), lo que lleva en muchos casos a que las intervenciones bajo estudio se inicien tardíamente, cuando los RNP ya han estado expuestos a otras maniobras de ventilación y esto puede influir desfavorablemente en el desarrollo de desenlaces indeseables que finalmente se atribuyen erróneamente a las intervenciones bajo estudio. Todas estas consideraciones exigían una cuidadosa selección y clasificación de los estudios (RSL o ECAs) a incluir para dar respuesta al objetivo propuesto, pero a su vez estas mismas consideraciones justificaban aún más el realizar una síntesis de la evidencia que facilitara a los médicos que cuidan de estos pacientes, su aplicación en la práctica clínica.

3.3.3. Métodos y procedimientos

La realización de una *overview* se rige por los mismos principios metodológicos descritos anteriormente para la conducción de una RSL de ensayos clínicos. Existen algunas pequeñas diferencias en los componentes del diseño con respecto a la RSL, particularmente en los criterios de selección (el tipo de estudios a incluir), los criterios de evaluación de la calidad metodológica de los estudios que la componen y la síntesis y presentación de los resultados. Como innovación, y siguiendo las más recientes recomendaciones del grupo de métodos de la Colaboración Cochrane, esta *overview* incluyó la evaluación de la calidad o certeza en del cuerpo de la evidencia, es decir la evidencia total encontrada para cada desenlace evaluado. Todos estos aspectos se describen en los siguientes apartados. La descripción detallada de la metodología seguida en la conducción de esta *overview* se puede consultar directamente en el artículo al que dio origen (Resultado 4.3)

3.3.3.1. Definición de la pregunta de investigación:

Esta *overview* fue diseñada con el fin de responder a la pregunta: ¿Cual o cuales de las estrategias de soporte ventilatorio y modos de ventilación comúnmente usados para el manejo del RNP que requiere intubación endotraqueal como parte del manejo inicial del síndrome de dificultad respiratoria, presenta(n) menor riesgo de desarrollar displasia

broncopulmonar y de otros desenlaces neonatales indeseables en el periodo neonatal?

3.3.3.2. Criterios de selección

El sujeto primario de investigación en las *overview* son las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que han evaluado la intervención de interés. Es preciso además incluir los ECAs que, cumpliendo los criterios de selección de las RSL seleccionadas, no hayan sido incluidos en las mismas por haber sido realizados después de la finalización de la RSL en cuestión. Es posible también, (aunque menos frecuente) incluir los ECAs que hayan evaluado alguna de las intervenciones de interés pero sobre las cuales no se ha identificado una RSL.

Para esta *overview* se estableció como criterio de inclusión, que los estudios fueran RSL que hubieran estudiado recién nacidos prematuros (menores de 34 semanas de edad gestacional al nacer) que por su condición clínica requirieran intubación endotraqueal como parte del manejo temprano del SDR. Se tuvieron en cuenta también los ECAs realizados con el fin de comparar las intervenciones de interés, pero que hubiesen sido publicados posteriormente a las RSL seleccionadas y por tanto no estuvieran incluidos en ellas.

Respecto a las intervenciones, se incluyeron las estrategias (técnicas y modos) de soporte ventilatorio invasivas utilizadas como intervención de

elección para el manejo respiratorio inicial del RNP después de su nacimiento. Como estrategias invasivas se definieron la ventilación mecánica convencional (VMC), la ventilación de alta frecuencia (VAF) y los diferentes modos de entrega y ventilación que se pueden dar con estos dos tipos de ventilación (convencional y de alta frecuencia). No se especificaron a priori las comparaciones a incluir, dada la alta variabilidad en las intervenciones que han sido descritas y las posibles comparaciones que han sido evaluadas. Sin embargo, para la selección de los estudios a incluir se definieron tres posibles categorías de comparación en las que se previó que podrían clasificarse todos los estudios: 1) estudios que compararon las estrategias o modos de VMC entre sí; 2) estudios que compararon la VMC con la VAF y 3) estudios que compararon diferentes modos de VAF (ventilación jet y oscilatoria) entre sí.

Respecto a los desenlaces, se seleccionaron las RSL o ECAs que hubiesen evaluado desenlaces clínicos relevantes y se descartaron todos los estudios que reportaban únicamente sobre desenlaces intermedios (i.e. cambios en los parámetros de la ventilación o en variables fisiológicas o en mediciones de los gases arteriales). Considerando las diferentes definiciones de la DBP que existían en la literatura, especialmente antes del consenso sobre DBP realizado por el del NIH/HL/NHLBI (19), se incluyeron estudios que reportaran sobre la DBP medida como la necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida, o como la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregida, para

posteriormente agruparlos en análisis independientes. Las definiciones detalladas de los desenlaces primarios y secundarios incluidos en esta *overview* se presentan en el artículo (Resultado 4.3).

3.3.3.3. Búsqueda de los estudios

Dados los criterios de selección plateados respecto a los tipos de artículos a incluir en la *overview*, se realizaron búsquedas por separado para identificar RSL y ECAs publicados después de las fechas de búsqueda de las revisiones sistemáticas elegidas. Para identificar las RSL se buscó en MEDLINE (acceso a través de PubMed), la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR), y la base de datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad (DARE) (ambos acceden a través de The Cochrane Library). Para identificar los ECAs se buscó en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL, a través de The Cochrane Library) y la Base de Datos de Oxford de Ensayos Perinatales. Los términos y estrategia de búsqueda seguidos en cada una de estas bases se presentan en los apéndices del artículo (Resultado 4.3)

3.3.3.4. Selección de los estudios

Se consideraron como RSL elegibles para este estudio, las revisiones publicadas que cumplieran con los siguientes criterios metodológicos: a) tener una pregunta de investigación clara que guiara a los autores; b) tener una descripción de las estrategias de búsqueda clara y reproducible; c) tener

una descripción clara de los criterios usados por los autores para la selección de los estudios incluidos en la revisión. Dos autores de forma independiente revisaron los títulos y resúmenes identificados por la búsqueda electrónica y seleccionaron las revisiones sistemáticas potencialmente elegibles, que posteriormente fueron evaluadas en texto completo para definir su inclusión. Una vez terminado este proceso, un tercer autor (experto clínico y metodológico) verificó y validó la selección realizada.

3.3.3.5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

En las *overview*, se deben realizar dos evaluaciones de calidad diferentes: la calidad metodológica de las RSL y la calidad de la evidencia en estas revisiones. En general ha habido poca investigación sobre la evaluación de la calidad o el riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas y no se recomienda un instrumento específico para realizar los juicios sobre la calidad de las RSL incluidas. El instrumento "*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*" desarrollado por Shea et al. (121), conocido como AMSTAR (por sus siglas en inglés) es uno de los más usados actualmente para cumplir con esta tarea. Este instrumento considera los aspectos metodológicos más relevantes que debe cumplir una RSL para que sus resultados sean fiables. Los aspectos evaluados por el AMSTAR se presentan en la tabla 6. Al igual que en las RSL, aquí también se recomienda que más de un autor de la revisión aplique los criterios de evaluación en forma independiente.

Para evaluar la calidad de la evidencia en las revisiones incluidas, los autores deben estudiar detalladamente los reportes de riesgo de sesgo de los estudios que han hecho los autores de la revisión y los métodos usados para evaluarlo, de acuerdo con esto podrán juzgar la calidad de la evidencia incluida en cada revisión. Es probable que una RSL que sigue métodos excelentes llegue a resumir evidencia que tiene limitaciones importantes, debido a los sesgos potenciales dentro y entre los estudios incluidos, los resultados contradictorios entre los estudios individuales, escasa evidencia o falta de relevancia para la pregunta de la revisión. Es recomendable entonces que la valoración sobre el potencial riesgo de sesgo de los estudios incluidos en cada revisión se describa en forma estandarizada, como parte de evaluación de la calidad de cada RSL seleccionada para la *overview* (102).

Para esta *overview*, la calidad metodológica de las RSL seleccionadas fue realizada por un cuarto autor siguiendo el instrumento AMSTAR (122). Para los ECAs que fueron considerados elegibles, el mismo autor evaluó el riesgo de sesgo siguiendo la herramienta de propuesta por la Colaboración Cochrane (103) que se describió anteriormente (tabla 4).

Tabla 6. Aspectos metodológicos que evalúa el instrumento AMSTAR

<p>1. ¿Se facilitó un diseño "a priori" ?</p> <p>La pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben ser establecidos previos a la realización de la revisión</p>	<p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No se puede responder</p> <p><input type="checkbox"/> No aplica</p>
<p>2. ¿Se realizó la selección de estudios y la extracción de datos por duplicado?</p> <p>Deben existir al menos dos extractores de datos independientes y se debe establecer un procedimiento de consenso para los desacuerdos.</p>	<p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No se puede responder</p> <p><input type="checkbox"/> No aplica</p>
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura?</p> <p>Deben ser revisadas por lo menos dos fuentes electrónicas. El reporte debe incluir años y bases de datos utilizadas. (Por ejemplo, Central, EMBASE y MEDLINE). Palabras clave y/o términos MESH deben ser especificados y dónde. Todas las búsquedas deben ser complementadas con las consultas de los contenidos actuales, revisiones, libros de texto, registros especializados, o a expertos en el área de estudio particular, además de la revisión de las referencias de los estudios encontrados.</p>	<p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No se puede responder</p> <p><input type="checkbox"/> No aplica</p>
<p>4. ¿El estado de publicación (i.e literatura gris) fue incluido como un criterio de inclusión?</p> <p>Los autores deben declarar que buscaron los reportes sin importar su tipo de publicación. Los autores deben especificar si excluyeron o no algunos reportes (de la revisión sistemática), basados en su estado de publicación, lenguaje etc.</p>	<p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No se puede responder</p> <p><input type="checkbox"/> No aplica</p>
<p>5. ¿Se entregó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?</p> <p>Se debe entregar una lista de estudios incluidos y excluidos</p>	<p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No se puede responder</p> <p><input type="checkbox"/> No aplica</p>
<p>6. ¿Se presenta información sobre las características de los estudios incluidos?</p> <p>En forma consolidada, como una tabla, se deben presentar los datos de los estudios originales sobre los participantes, intervenciones y desenlaces. Los rangos de las características en todos los estudios analizados, entre los que se encuentran edad, raza, sexo, datos socioeconómicos relevantes, estado de la enfermedad, duración, gravedad o otras enfermedades deben ser reportados..</p>	<p><input type="checkbox"/> Si</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No se puede responder</p> <p><input type="checkbox"/> No aplica</p>

...continuación Tabla 6.

7. ¿Fue evaluada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?	
Se deben presentar los métodos de evaluación establecidos "a priori" (por ejemplo para estudios de efectividad, si el autor(es) decide(n) incluir estudios controlados por placebo, aleatorizados, con doble cegamiento, o el ocultamiento de la asignación, como criterios de selección); para otro tipos de estudios serán relevantes "items" alternativos	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se puede responder <input type="checkbox"/> No aplica
8. ¿La calidad científica de los estudios incluidos fue utilizada apropiadamente en la formulación de conclusiones?	
Los resultados de rigor metodológico y calidad científica deben ser considerados en el análisis y las conclusiones de la revisión, y explícitamente definidos en la formulación de las recomendaciones.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se puede responder <input type="checkbox"/> No aplica
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?	
Se debe realizar una prueba para asegurar que los resultados reunidos se puedan combinar, para evaluar su homogeneidad (i.e Prueba de Chi-cuadrado para homogeneidad). La pertinencia clínica de esta combinación debe ser tomada en cuenta (i.e. si es sensible de combinar), si existe heterogeneidad se debe utilizar un modelo de efectos aleatorios.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se puede responder <input type="checkbox"/> No aplica
10. ¿Fue evaluada la probabilidad de sesgo de publicación?	
La evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo un gráfico en embudo, otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (por ejemplo Método de regresión de Egger)	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se puede responder <input type="checkbox"/> No aplica
11. ¿Se declaró el conflicto de intereses?	
Las fuentes potenciales de apoyo deben ser claramente reconocidas tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos.	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se puede responder <input type="checkbox"/> No aplica

Tomada de Shea et al. 2007. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10>

3.3.3.6. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada variable resultado o desenlace:

Dado que todos los estudios que analizan una variable resultado o desenlace clínico en particular pueden diferir en el riesgo de sesgo, recientemente el grupo de métodos de la Colaboración Cochrane recomienda además de la evaluación de la calidad de las RSL presentada anteriormente, evaluar la calidad de la evidencia global encontrada para cada variable resultado o desenlace importante, siguiendo el enfoque GRADE (117). El GRADE considera los ECAs como la evidencia de más alta calidad para la evaluación de intervenciones, sin embargo, tiene en cuenta que estos estudios pueden verse afectados por limitaciones metodológicas en su diseño y por tanto ser una evidencia que no permite tener la certeza deseada sobre las estimaciones resultantes. La tabla 7 resume los criterios propuestos por el grupo de trabajo GRADE para definir la calidad de la evidencia para cada desenlace clínico. Esta aproximación metodológica para la clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones en materia de salud, es considerada la más válida actualmente.

Para esta overview, se siguió dicha recomendación y dos autores, de forma independiente, evaluaron la calidad global de la evidencia para un total de seis desenlaces clínicos considerados como críticos, siguiendo la metodología GRADE. Las discrepancias en esta evaluación se resolvieron por consenso entre los mismos autores.

Tabla 7. Criterios evaluados por el GRADE.

Riesgo de sesgos	Entre Estudios	Interpretación	Consideraciones	Valoración de las limitaciones del estudio
Bajo	La mayoría de la información proviene de estudios con bajo riesgo de sesgo	Los sesgos plausibles tienen poca probabilidad de alterar seriamente los resultados	Sin limitaciones aparentes	Sin limitaciones serias
No claro	La mayoría de la información proviene de estudios con riesgo de sesgo bajo o no claro	Los sesgos plausibles generan algunas dudas sobre los resultados.	Las limitaciones potenciales tienen poca probabilidad de disminuir la confianza en el estimado del efecto. Las limitaciones potenciales tienen probabilidad de disminuir la confianza en el estimado del efecto.	Sin limitaciones serias Limitaciones serias (disminuya un nivel)
Alto	La proporción de información que proviene de estudios con alto riesgo de sesgo es suficiente para afectar la interpretación de los resultados.	Los sesgos plausibles debilitan seriamente la confianza en los resultados.	Limitación crucial para un criterio, o algunas limitaciones para múltiples criterios, suficiente para disminuir la confianza en el estimado del efecto. Limitación crucial para uno o más criterios, suficiente para disminuir sustancialmente la confianza en el estimado del efecto.	Limitaciones serias, disminuya un nivel. Limitaciones muy serias, disminuya dos niveles

Tomada de Grade profiler help. Disponible en el sitio web: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

3.3.3.7. Extracción de los datos

Siguiendo los mismos principios metodológicos para la extracción de datos presentados anteriormente en la RSL, en esta *overview* dos revisores de manera independiente realizaron la extracción de datos de las RSL seleccionadas. Se utilizó un formato previamente diseñado que permitió recoger la información sobre tipo de comparación, datos cuantitativos (resultados de los metanálisis) de cada desenlace clínico y la información necesaria para evaluar y clasificar los estudios incluidos en las RSL. La descripción detallada de la información recolectada sobre cada RSL se puede consultar en el artículo (Resultado 4.3).

3.3.3.8. Síntesis de los resultados

Dada la gran variabilidad que se puede encontrar entre las RSL y ECAs que hacen parte de una *overview*, es poco frecuente utilizar métodos de síntesis analítica de los resultados para obtener estimaciones agrupadas. La síntesis de evidencia consiste, más frecuentemente, en la presentación descriptiva de las estimaciones obtenidas (diferencia de medias estandarizada (SMD), riesgo relativo indirecto (OR), riesgo relativo (RR), reducción absoluta del riesgo (RAR), número necesario a tratar (NNT)) con sus correspondientes IC 95%, para cada una de las comparaciones evaluadas, sobre una misma variable desenlace. Esto se hace generalmente en tablas (una por cada desenlace evaluado) o figuras ilustrativas. En los casos que la evidencia permite identificar un comparador común para todas las intervenciones

experimentales evaluadas y no existen estudios que las hayan comparado directamente es posible conducir un metanálisis de comparaciones indirectas. Los procedimientos estadísticos y los supuestos sobre los que deben basarse este tipo de análisis están descritos con detalle en el *"Cochrane Hand Book for Systematic Reviews of Interventions"* (102). Como es de suponer, la evidencia resultante de este tipo de comparaciones tiene menos confiabilidad que la evidencia proveniente de las comparaciones directas (conocidas como "cabeza a cabeza") pero puede ser usada como la mejor estimación posible del efecto comparativo de las intervenciones (102).

Para sintetizar la evidencia en esta overview, los datos sobre cada variable resultado o desenlace clínico fueron introducidos en el programa *"GRADE pro-software"*(123) que permite la generación de las tablas de resumen, conocidas como *"GRADE SoF tables"* en las cuales se presentan tanto los resultados cuantitativos de las estimaciones como los cualitativos sobre la calidad y certeza en la evidencia. Aunque varias de las RSL incluidas estudiaron nuevos modos o tipos de ventilación en comparación con la VMC, esta última presentó importantes variaciones a través de los estudios, por lo que no fue posible realizar comparaciones indirectas basadas en la VMC como comparador común.

Tabla 7. Criterios evaluados por el GRADE.

Risk of bias	Across studies	Interpretation	Considerations	Assessment of study limitations
Low	Most information is from studies at low risk of bias.	Plausible, unlikely to seriously alter the results.	biasNo to limitations.	apparentNo serious limitations,
Unclear	Most information is from studies at low or unclear bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Potential confidence in the estimate of effect. Potential limitations are likely to lower confidence in the estimate of effect.	No serious limitations, (downgrade one level).
High	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	Crucial limitation for one criterion, or some multiple sufficient to lower confidence in the estimate of effect.	Serious limitations, fordowngrade one level. Very serious limitations, todowndgrade two levels. confidence in the estimate of effect.

Tomada de Grade profiler help. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

3.3.4. Consideración de los principios éticos en las revisiones:

“Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants”, y “Ventilation strategies for the early treatment of intubated preterm infants: Effect on Bronchopulmonary dysplasia and other important neonatal outcomes”

Como se dijo anteriormente, la RSL y la overview se consideran estudios “integrativos” cuyo sujeto de estudio son los estudios clínicos realizados por

otros autores, por tanto son considerados como estudios sin riesgo o de nivel de riesgo "1" para los participantes en la investigación, dado que en ellos no se realiza directamente ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los sujetos de estudio y en él, los participantes no serán identificados y se respeta la anonimidad de los datos (124,125).

Sin embargo, dado que una RSL como diseño metodológico se usa para dar respuesta a una pregunta clínica y sus resultados serán usados como evidencia científica para la toma de decisiones en salud o insumo en la práctica de la medicina basada en la evidencia, la adecuación de los métodos usados para desarrollarla y el rigor en su desarrollo son fundamentales para que sea una investigación ética. En las conclusiones y recomendaciones que de ella se deriven, debe primar el concepto científico reproducible y verificable, los autores deben evitar cualquier juicio personal y declarar explícitamente si existe conflicto de interés de su parte que pueda sesgar las conclusiones o los resultados del estudio.

Los protocolos de estas dos revisiones (RSL y la *overview*) fueron estudiados por el Comité Auxiliar del Comité de Investigaciones y Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana (PUJ), el cual consideró que además de ser estudios sin riesgo no mostraban cuestionamientos en la validez metodológica planteada, y dio su aprobación para realizarlos dentro del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la PUJ. Los

aspectos metodológicos que guiaron estos estudios han sido descritos anteriormente (apartados 3.2. y 3.3. respectivamente) y es posible constatar la idoneidad de los procedimientos seguidos para garantizar la calidad de sus resultados.

Los autores manifestaron no tener conflicto de interés que los inhabilitara para realizar esta RSL y realizaron declaración de sus potenciales conflictos para conocimiento de los lectores, como aparece en el manuscrito publicado (Resultados 4.2. y 4.3.)

3.4. Métodos para alcanzar el objetivo 2.2. *“Identificar los factores que modifican la incidencia de la displasia en los RNP y las acciones posibles para controlarlos”*

3.4.1. Ámbito y descripción del estudio

Una vez finalizado el ECA que se presenta como Resultado 4.1., se identificó en la población de estudio (tanto experimental como de control) una alta incidencia de displasia broncopulmonar que al ser comparada con las reportadas en otras poblaciones mostraba una anormal elevación, particularmente en aquellos recién nacidos atendidos en las UCIN de la ciudad de Bogotá.

Dado este antecedente, la autora de esta tesis, como miembro investigador activo de la Red Colombiana de Investigación Neonatal en el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la de la Pontificia Universidad

Javeriana (PUJ), se propuso realizar el estudio titulado: *“Risk factors for bronchopulmonary dysplasia and its relation with regional variations in the BPD incidence”*, como un análisis adicional de los datos recogidos en el ECA: *“Prophylactic Surfactant Therapy and Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP nasal) in Preterm Infants 27-31 Weeks Gestation in Colombia”*, que había sido desarrollado por la misma red de investigación en ocho UCIN de tres ciudades colombianas, y que se describió previamente en el numeral 3.1.

El estudio se realizó en el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la PUJ en el periodo comprendido entre los meses de Julio de 2009 y Marzo de 2010.

3.4.2. Diseño y su justificación

Se diseñó un estudio observacional analítico de casos y controles anidado en la cohorte de recién nacidos prematuros que participaron en el ECA (126).

Se consideró que el diseño de casos y controles sería apropiado en este caso para evaluar e identificar los factores del medio ambiente, de la madre, del recién nacido y del manejo terapéutico que puedan estar asociados a la displasia broncopulmonar en Colombia, dado que este diseño permite investigar la presencia o ausencia de los factores que precedieron la aparición del desenlace o enfermedad bajo estudio (127).

Dada la alta calidad de la información recolectada como parte del ECA, el diseño de casos y controles anidado tendría menor riesgo de sesgos de

medición, lo que permitiría además identificar diferencias en las características de las poblaciones estudiadas en cada ciudad, en el manejo respiratorio o en la gravedad de la enfermedad del RNP, que pudieran explicar la mayor incidencia de DBP observada en Bogotá en comparación con otras dos ciudades del país.

El estudio se planeó entonces para probar las siguientes hipótesis:

- Las características maternas, del recién nacido y del manejo terapéutico del recién nacido prematuro en Colombia que se asocian a mayor incidencia de DBP son similares que las reportadas por estudios en poblaciones similares internacionales.
- Las diferencias observadas en las tasas de DBP entre las ciudades, no se explican por diferencias en las características específicas de la población de cada ciudad, ni por las diferencias en las prácticas de atención durante los primeros siete días de vida o la gravedad de la enfermedad o por diferencias en la gravedad del diagnóstico postnatal.

3.4.3. Métodos y procedimientos

El estudio de casos y controles es uno de los diseños más ampliamente usado en salud por las ventajas que presenta, con respecto a otro tipo de diseños, al momento de explorar las causas de una gran cantidad de fenómenos clínicos. En él, el investigador compara la exposición a los factores que se sospechan modifican el curso de la enfermedad, en un grupo de pacientes que ya tuvo el desenlace (casos de la enfermedad) con un grupo que no lo tuvo (controles).

Entre sus ventajas están la necesidad de menor tiempo de realización, el bajo costo, la utilidad para la evaluación de enfermedades raras y la posibilidad de examinar un sinnúmero de factores (etiológicos, de riesgo o de protección) relacionados con la aparición de una misma enfermedad (127).

La principal dificultad del estudio de casos y controles es el potencial riesgo de sesgos. El sesgo de memoria, el sesgo de selección, el sesgo de medición y el sesgo de mala clasificación son unos de ellos, por lo que el control de los mismos para obtener resultados válidos se convierte en el principal reto para los investigadores.

Una variedad del estudio de casos y controles es aquel en el éste se inserta dentro de una cohorte (estudio anidado) que ha sido definida y establecida previamente y en la que los sujetos han sido seguidos el tiempo necesario para desarrollar un desenlace determinado. Al final se toman todos aquellos participantes de la cohorte que han desarrollado el desenlace de interés para el estudio y se comparan en sus antecedentes con los que no han tenido el desenlace. Esta variedad del diseño tiene la ventaja sobre el de casos y controles tradicional, que la información sobre las exposiciones es recolectada desde el comienzo, reduciendo de manera importante los potenciales sesgos de memoria y de medición que más afectan este diseño (127).

En los siguientes apartados se presentan los principales procedimientos que se llevaron a cabo en la conducción de este estudio para controlar los potenciales sesgos.

3.4.3.1. Población de estudio, definición de casos y controles

Para evitar los sesgos de mala clasificación es necesario establecer criterios claros para identificar el diagnóstico de la enfermedad en estudio con el fin de poder seleccionar adecuadamente los casos y los controles.

La población de este estudio se definió como: recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas de gestación, tratados desde su nacimiento con CPAP nasal temprano que sobrevivieron a las 36 semanas PMA. Se definió como "caso" de displasia broncopulmonar, el RNP que a la semana 36 de gestación PMA requería suplemento de oxígeno y lo había recibido por 28 días o más (definición del consenso internacional presentada en la tabla 1). Dada la definición puramente epidemiológica usada y ante la falta de comprobación de los signos radiográficos que ayudaran a definir la presencia de DBP, para evitar el sesgo de mala clasificación, los "controles" fueron definidos como los RNP que a la semana 36 de edad PMA no requerían oxígeno suplementario y en total en el periodo neonatal no habían requerido suplemento de oxígeno por más de 20 días. En la selección de los controles no se consideró ninguna variable de apareamiento.

3.4.3.2. Definición de los factores de exposición

El sesgo de mala clasificación también se puede introducir al momento de definir si los sujetos han estado expuestos o no al factor de interés. Si la mala clasificación es aleatoria (proporción similar de mal clasificados expuestos en ambos grupos) hay por lo general una subestimación del riesgo relativo indirecto (OR- por sus siglas en inglés) hacia la hipótesis nula de no

diferencias, pero si el porcentaje de error de mala clasificación es diferencial entre los grupos, se obtiene un error en la estimación del OR que puede ir hacia el incremento o disminución del mismo.

En esta fase además de establecer si el sujeto ha estado expuesto o no, es necesario precisar el tipo de exposición y el gradiente o nivel de exposición (intensidad, frecuencia etc).

En este estudio, con base en la evaluación de la literatura publicada previamente sobre el tema, se definieron operativamente cada una de las características de la madre, del recién nacido y del cuidado en el periodo neonatal, que se consideraron factores o variables de exposición relevantes para el estudio de la epidemiología de la DBP. Estas características se presentan en la tabla 8. La definición operativa de cada una de ellas se puede consultar en el artículo (Resultado 4.4).

Es pertinente aclarar que a pesar de que toda la población de estudio estuvo expuesta a CPAP nasal, el soporte ventilatorio se evaluó como exposición de interés ya que algunos RNP requirieron en el periodo neonatal además ser puestos en ventilación mecánica convencional (VMC), por lo que se evaluó el efecto de esta exposición (a CPAP solo ó a CPAP nasal+VMC).

Tabla 8. Variables de exposición evaluadas en toda la cohorte

Características maternas	Características del RNP	Manejo Respiratorio
Promedio de edad	Sexo	Soporte
Tipo de parto	Edad gestacional	CPAPnasal solo
Embarazo múltiple	Peso al nacer	CPAP nasal seguido de VM
Esteroides prenatales	Pequeño para edad gestacional	Uso de surfactant
Cursos de esteroides recibidos	Apgar a los 5 min	Temprano
Ruptura prematura de membranas	Promedio de SNAP II	Tratamiento o de rescate
Duración de la ruptura de membranas *	Persistencia de ducto arterio-venoso	No surfactant
Corioamnionitis (sospecha o confirmada)	Síndrome de escape de aire	Mediana diaria de FIO ₂
Corioamnionitis confirmada por cultivo	Sepsis	
	HIV grados 3 o 4	Duración de la ventilación mecánica

SNAP; HIV: hemorragia intraventricular; CPAP nasal: presión positiva continua en la vía aérea por vía nasal; FIO₂: fracción inspirada de oxígeno.

Para determinar las diferencias en las características perinatales de la población o en el manejo respiratorio en los primeros siete días de vida que pudieran explicar las diferentes tasas de incidencia de la DBP en Bogotá y otras ciudades, entre las variables de exposición presentadas anteriormente, se evaluaron las siguientes: 1) Características perinatales: la edad materna, los esteroides prenatales, ruptura prematura de membranas, el género, la edad gestacional al nacer, peso al nacer, la ESG, Apgar a los 5 minutos y SNAP II en el día de su admisión; 2) Variables relacionadas con el cuidado respiratorio en los primeros 7 días de vida: el tipo de soporte ventilatorio (CPAP nasal o CPAP nasal + VM), el uso de surfactante pulmonar, la mediana de la FIO₂ recibida por día y la duración de la VM. 3) Diagnósticos del RNP

después del nacimiento: el síndrome de fuga de aire, la PDA y la sepsis documentada en los 7 primeros días de vida.

3.4.3.3. Mediciones

El investigador, además de definir las variables desenlace, y de exposición debe tener en cuenta los factores de confusión que pueden estar presentes en el estudio. Para esto, antes del inicio del estudio debe realizar una revisión juiciosa de la evidencia publicada previamente sobre el tema en estudio. La idea es poder incorporar estos potenciales factores de confusión entre las variables a medir, con el fin de poder controlar dichos factores durante la selección de la población de estudio (como criterios de exclusión o como variables para emparejamiento por ejemplo) o el análisis de los resultados. Un factor determinante en el control de sesgos de medición es realizar todas las mediciones de las variables de exposición y de control con igual detalle en ambos grupos (casos y controles), para lo cual los instrumentos o estrategias de medición que se utilicen deben ser aplicadas indistintamente y de forma estandarizada por un evaluador que desconozca las hipótesis del estudio y que no sepa el grupo al que pertenecen los sujetos evaluados.

Como ya se dijo, la información en la que se basó este estudio fue recolectada como parte del ECA descrito en el numeral 3.1. de este capítulo, por lo cual es poco probable el sesgo de medición diferencial. Una vez definidas las variables de interés para el estudio de casos y controles, se revisó la base de datos del ECA y sobre ella se identificaron los RNP que habían sobrevivido a las 36 semanas PMA o más, ya que esta es la edad en la cual es posible

diagnosticar la presencia de DBP según la definición internacionalmente aceptada. Con esta información se generó una sub-base de datos en el programa SAS, versión 9® (128), sobre la cual se identificaron los casos y los controles y se identificaron las variables de exposición y de control interés necesarias para los cumplir los objetivos del estudio de casos y controles. Dos investigadores revisaron la completas de la información en cada variable para la población de interés y generaron aquellas variables necesarias para completar los análisis propuestos según las hipótesis planteadas.

3.4.3.4. Análisis- estimación de la asociación

El análisis en un estudio de casos y controles tiene como objetivo establecer la asociación entre las exposiciones evaluadas y el desenlace de interés. Para lograr este objetivo se debe primero determinar si los grupos de estudio finalmente evaluados resultaron comparables y si hay diferencias en la distribución de las variables de interés, lo que se logra realizando pruebas de hipótesis para determinar la probabilidad de que las diferencias encontradas se deban al azar (valor de p). Como segundo paso se debe descartar la presencia de confusión, lo cual se determina haciendo análisis independientes (estimación de la medida de asociación OR) según la presencia o no de la variable que se cree está causando confusión (por tener interacción con la variable de exposición y con el desenlace), esto se conoce como análisis estratificado (129).

Cuando el estudio evalúa múltiples factores de exposición, se hace más difícil identificar cuál de ellos puede actuar como modificador de efecto de la

asociación (potencial factor de confusión) entre las demás exposiciones y el desenlace, por lo que es más adecuado realizar un análisis multivariado a través de un modelo matemático (de tipo loglineal, de regresión logística o de sobrevida, entre otros), el cual permite ajustar la relación entre las variables por más de un factor en forma simultánea (129).

Para este estudio de casos y controles, con el fin de evaluar las diferencias en la distribución de las variables estudiadas entre los casos y los controles, el análisis estadístico incluyó la prueba de hipótesis mediante la prueba de Pearson Chi-cuadrado para variables categóricas y la t de Student para variables continuas. Para explorar las asociaciones entre las variables estudiadas y la DBP, se realizó un análisis bivariado en el que se calcularon los riesgos relativos indirecto (OR) crudo y ajustado con los correspondientes IC 95%. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple utilizando un modelo lineal "log-binomial" que incluyó todas las variables significativas, siguiendo un enfoque gradual hacia adelante (*step wise forward*). Para comparar los valores medios entre los grupos, se utilizó el test de Wilcoxon y la prueba generalizada de Mantel-Haenszel-Cochrane para evaluar la significación estadística de las asociaciones.

Para determinar las diferencias en las características de la población o en las variables de manejo respiratorio durante la primera semana de vida que podrían explicar las diferencias en las tasas de DBP entre las ciudades, se realizó un análisis descriptivo por cada ciudad de las variables seleccionadas, seguido de un análisis bivariado para identificar las variables asociadas principalmente con DBP en cada ciudad. Luego se realizó un análisis

multivariado, para explorar las asociaciones entre la ciudad de nacimiento y la DBP. Este análisis controló por las diferencias en las características demográficas de la población, los diagnósticos del RNP posteriores al parto y las variables de manejo respiratorio durante los siete primeros días de vida.

Los resultados de todos los análisis multivariados se expresaron como odds ratios (OR) con sus correspondientes IC 95%. Los resultados e interpretación de los mismos se presentan directamente en el artículo de este estudio (Resultado 4.4).

Dado que el estudio fue anidado y por tanto no se hizo una estimación a priori del tamaño de muestra, con la muestra final obtenida de casos y de controles, se calculó el poder del estudio para realizar las pruebas de las hipótesis planteadas, se obtuvo un poder del 82% para detectar las diferencias, con lo cual se consideró que los resultados finales obtenidos eran confiables.

3.4.4. Consideración sobre los principios éticos en el estudio de casos y

controles: *“Risk factors for bronchopulmonary dysplasia and its relation with regional variations in the BPD incidence”*

Teniendo en consideración que este estudio emplearía técnicas y métodos de investigación documental en forma histórica (por algunos conocido como “retrospectiva”), que para dar respuesta a los objetivos no se realizaría ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos participantes y en él, los participantes no serían identificados y se respetaría la anonimidad de los

datos, también se definió como una “investigación sin riesgo” o de “nivel de riesgo 1”. En esta investigación, al igual que en las RSL, los principios éticos fundamentales van específicamente ligados a la idoneidad de los métodos usados para garantizar la validez de los resultados ya que estos serán aplicados a los cuidados de salud de los seres humanos con que presentan el problema en estudio.

Los aspectos metodológicos que guiaron la realización de este estudio fueron descritos detalladamente en el apartado 3.4.3. El protocolo del estudio fue revisado por el Comité Auxiliar del Comité de Investigaciones y Ética de la Facultad de Medicina de la PUJ que dio su aprobación para ejecutarlo dentro del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística considerado que era un estudio de “sin riesgo” y no tenía cuestionamientos sobre la validez metodológica planteada.

CAPITULO 4. RESULTADOS

Los resultados de esta tesis son los propios de los estudios realizados y que dieron origen a las publicaciones que se presentan a continuación.

4.1. Publicación N° 1

El ensayo clínico aleatorio realizado para *“Determinar la efectividad en reducir la necesidad de ventilación mecánica y mejorar los desenlaces neonatales (entre ellos la incidencia de la displasia broncopulmonar), del tratamiento con surfactante pulmonar temprano en comparación con el manejo con surfactante pulmonar a necesidad (de tratamiento o de rescate), en los recién nacidos estabilizados con CPAP nasal poco después del nacimiento”*, dio origen a la publicación:

Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry LP; Bastidas JA; Perez LA; Rojas C; Ovalle O; Celis LA; García Harker J. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009 Jan; 123(1):137-42.

Factor de impacto (2012): 5.437

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial

Mario Augusto Rojas, Juan Manuel Lozano, Maria Ximena Rojas, Matthew Laughon, Carl Lewis Bose, Martin Alonso Rondon, Laura Charry, Jaime Alberto Bastidas, Luis Alfonso Perez, Catherine Rojas, Oscar Ovalle, Luz Astrid Celis, Jorge Garcia-Harker, Martha Lucia Jaramillo and for the Colombian Neonatal Research Network

Pediatrics 2009;123;137-142

DOI: 10.1542/peds.2007-3501

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/123/1/137>

PEDIATRICS is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1948. PEDIATRICS is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2009 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial

Mario Augusto Rojas, MD, MPH^a, Juan Manuel Lozano, MD, MSc^b, Maria Ximena Rojas, RN, MSc^b, Matthew Laughon, MD, MPH^c, Carl Lewis Bose, MD^c, Martin Alonso Rondon, MSc^b, Laura Charry, MD^b, Jaime Alberto Bastidas, MD^d, Luis Alfonso Perez, MD^e, Catherine Rojas, MD^f, Oscar Ovalle, MD^g, Luz Astrid Celis, MD^h, Jorge Garcia-Harker, MDⁱ, Martha Lucia Jaramillo, MD^j, for the Colombian Neonatal Research Network

^aDepartment of Pediatrics, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee; ^bDepartment of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ^cDepartment of Pediatrics, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina; ^dClinica Los Farallones/Remedios, Cali, Colombia; ^eDepartment of Pediatrics, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia; ^fPoliclínico del Olaya, Bogotá, Colombia; ^gSaludcoop, Bogotá, Colombia; ^hDepartment of Pediatrics, Hospital Universitario Simón Bolívar, Bogotá, Colombia; ⁱClinica San Luis, Bucaramanga, Colombia; ^jFundación Valle de Lili, Cali, Colombia

The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

ABSTRACT

BACKGROUND. Chronic lung disease is one of the most frequent and serious complications of premature birth. Because mechanical ventilation is a major risk factor for chronic lung disease, the early application of nasal continuous positive airway pressure has been used as a strategy for avoiding mechanical ventilation in premature infants. Surfactant therapy improves the short-term respiratory status of premature infants, but its use is traditionally limited to infants being mechanically ventilated. Administration of very early surfactant during a brief period of intubation to infants treated with nasal continuous positive airway pressure may improve their outcome and further decrease the need for mechanical ventilation.

OBJECTIVE. Our goal was to determine if very early surfactant therapy without mandatory ventilation improves outcome and decreases the need for mechanical ventilation when used in very premature infants treated with nasal continuous positive airway pressure soon after birth.

DESIGN/METHODS. Eight centers in Colombia participated in this randomized, controlled trial. Infants born between 27 and 31^{6/7} weeks' gestation with evidence of respiratory distress and treated with supplemental oxygen in the delivery room were randomly assigned within the first hour of life to intubation, very early surfactant, extubation, and nasal continuous positive airway pressure (treatment group) or nasal continuous airway pressure alone (control group). The primary outcome was the need for subsequent mechanical ventilation using predefined criteria.

RESULTS. From January 1, 2004, to December 31, 2006, 279 infants were randomly assigned, 141 to the treatment group and 138 to the control group. The need for mechanical ventilation was lower in the treatment group (26%) compared with the control group (39%). Air-leak syndrome occurred less frequently in the treatment group (2%) compared with the control group (9%). The percentage of patients receiving surfactant after the first hour of life was also significantly less in the treatment group (12%) compared with the control group (26%). The incidence of chronic lung disease (oxygen treatment at 36 weeks' postmenstrual age) was 49% in the treatment group compared with 59% in the control group. All other outcomes, including mortality, intraventricular hemorrhage, and periventricular leukomalacia were similar between the groups.

CONCLUSIONS. In premature infants treated with nasal continuous positive airway pressure early after birth, the addition of very early surfactant therapy without mandatory ventilation decreased the need for subsequent mechanical ventilation, decreased the incidence of air-leak syndrome, and seemed to be safe. Reduction in the need for mechanical ventilation is an important outcome when medical resources are limited and may result in less chronic lung disease in both developed and developing countries. *Pediatrics* 2009;123:137–142

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-3501

doi:10.1542/peds.2007-3501

This trial has been registered at www.clinicaltrials.gov (identifier NCT00563641).

Key Words

very early surfactant, early nasal continuous positive airway pressure, respiratory distress syndrome, preterm infant, mandatory ventilation

Abbreviations

CLD chronic lung disease
 MV mechanical ventilation
 RDS respiratory distress syndrome
 NCPAP nasal continuous positive airway pressure
 F_{IO₂} fraction of inspired oxygen
 Sp_{O₂} pulse oximetry saturation
 PPV positive-pressure ventilation
 PIE pulmonary interstitial emphysema
 IVH intraventricular hemorrhage
 PVL periventricular leukomalacia
 RR relative risk
 CI confidence interval

Accepted for publication Mar 27, 2008

Address correspondence to Mario Augusto Rojas, MD, MPH, Vanderbilt University, Division of Neonatal-Perinatal Medicine, Department of Pediatrics, 11111 Doctors Tower, 2200 Children's Way, Nashville, TN 37232-2370. E-mail: mario.a.rojas@vanderbilt.edu

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275). Copyright © 2009 by the American Academy of Pediatrics

IMPROVEMENTS IN THE care of premature infants in recent decades have enabled the survival of more immature infants, with an increase in morbidities such as chronic lung disease (CLD).¹ Contrary to expectations, newer modes of mechanical ventilation (MV), and other medical therapies, have not reduced the incidence of CLD.² In fact, MV has been implicated as a strong risk factor for CLD.³⁻⁷ Studies performed in animals have demonstrated that barotrauma and volutrauma during MV contribute to lung damage⁸⁻¹⁰ and that lung damage occurs after only a few breaths of MV with ventilator settings similar to those used for premature infants with respiratory distress syndrome (RDS).¹¹ These observations suggest that developing interventions that decrease the need for MV may prevent CLD. One strategy is to use nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) as an alternative to MV in spontaneously breathing infants. Epidemiologic studies have repeatedly demonstrated a lower incidence of CLD in centers at which NCPAP is used as the first line of therapy for premature infants with RDS.^{4,5,12}

Prophylactic surfactant therapy improves the short-term respiratory status of premature infants, but its use is traditionally limited to infants intubated immediately after birth and placed on MV.¹³ The addition of very early surfactant therapy to early NCPAP, during a brief period of intubation, may decrease the need for subsequent MV. This hypothesis is supported by the studies of Verder et al^{14,15} and Reininger et al,¹⁶ who demonstrated a reduction in the need for MV in infants with established RDS of moderate severity treated in this manner. In their studies, surfactant was used as a rescue therapy during a wide range of times after birth (up to 72 hours). Their results suggest the potential benefits of this treatment. However, conclusions about the safety of these interventions based on their data are limited by the small size of the studies. Also, these studies did not address the question of whether the use of very early surfactant therapy (within the first hour of life) in premature infants with clinical evidence of respiratory distress may further improve their outcome. This is a critical question because of the potential for this intervention to reduce morbidity associated with NCPAP and reduce the need for MV in a larger population of infants. Therefore, the purpose of this randomized, controlled trial was to determine if the addition of very early surfactant therapy to the early use of NCPAP in premature infants with respiratory distress who breath spontaneously after birth is superior to NCPAP alone in its ability to reduce the need for MV.

MATERIALS AND METHODS

From January 1, 2004, to December 31, 2006, we conducted a multicenter randomized, controlled trial in 8 tertiary NICUs in 3 cities in Colombia, South America (Bogotá, Bucaramanga, and Cali). Participating centers were categorized as either IIIA or IIIB special care nurseries.¹⁷ Inclusion criteria were a gestational age of 27 to 31 $\frac{1}{7}$ weeks, postnatal age between 15 and 60 minutes, and supplemental oxygen requirement with evidence of increased work of breathing (tachypnea, intercostal retractions, nasal flaring, or grunting). Exclusion criteria

were an Apgar score of <2 at 5 minutes, intubation during the first 15 minutes of life, prenatal diagnosis of major congenital anomalies, and prolonged rupture of membranes of \geq 3 weeks' duration. Because of the system of payment for medical care in Colombia, some infants were transferred from their hospital of birth to centers approved by their payers when prolonged hospitalization was anticipated. Infants who were likely to be transferred to another center soon after birth were not enrolled in the study. Before delivery, parental consent was obtained for potential study participants. A computerized balanced block randomization scheme was used to generate group assignment of individual infants. Participants were stratified according to center and gestational age group (27-29 and 30-31 $\frac{1}{7}$ weeks' gestation). These assignments were contained in opaque, consecutive-numbered, sealed envelopes at each center that were opened by research personnel after eligibility was determined.

At birth, all infants were resuscitated in a standardized manner beginning with 100% oxygen as recommended in the *Textbook of Neonatal Resuscitation*.¹⁸ The fraction of inspired oxygen (FIO₂) was adjusted thereafter to maintain a pulse oximetry saturation (SpO₂) between 90% and 92% in Bucaramanga and Cali, and between 88% and 90% in Bogotá. For those infants requiring positive-pressure ventilation (PPV) with a face mask, a constant-flow PPV system (Neopuff infant resuscitator [Fisher & Paykel Healthcare, Inc, Auckland, New Zealand]) with a preset peak pressure of 20 cm H₂O and a positive-end expiratory pressure of 5 cm H₂O was used. Resuscitation areas were equipped with pulse oximeters and oxygen blenders.

Between 15 and 60 minutes of life, infants were continuously evaluated for the presence of increased work of breathing (as defined above) and the need for supplemental oxygen. Eligible infants were initially placed on NCPAP of 6 cm H₂O (Bubble CPAP system [Fisher & Paykel Healthcare, Inc]), and immediately a randomization envelop was opened to establish assignment either to early NCPAP plus very early surfactant (treatment group) or to early NCPAP alone (control group). Infants who were randomly assigned to the control group remained on NCPAP, whereas those assigned to the treatment group were temporarily intubated for surfactant administration. Before surfactant administration, correct position of the endotracheal tube was determined by length of the tube at the lip, symmetry of breath sounds, and chest wall rise. A modified natural bovine lung surfactant (Survanta [Abbott Laboratories, Abbott Park, IL]) was administered at a dose of 100 mg/kg in 2 aliquots, 2 minutes apart. PPV was administered by using the Neopuff infant resuscitator for 1 minute after each aliquot with the previously described pressures, followed by extubation to NCPAP with a pressure of 6 cm H₂O and a humidification temperature of 39°C. All participating infants received a loading dose of aminophylline (5 mg/kg intravenously), followed by a maintenance dose of 2.5 mg/kg every 12 hours, as long as they remained on NCPAP. Umbilical catheter place-

ment was left to the discretion of the attending physician.

All infants who met treatment-failure criteria (see below) were eligible to receive rescue surfactant therapy. Rescue doses of surfactant (doses after the initial dose in the treatment group and all doses in the control group) were administered under specified guidelines as follows. Infants in the control group who met treatment-failure criteria were intubated and placed on MV and subsequently received an initial dose of surfactant in a standardized manner as described for the treatment group. Gradual weaning of the ventilator settings then took place while maintaining SpO_2 within the preestablished ranges. If F_{IO_2} was weaned to <0.30 , no additional doses of surfactant were administered; if F_{IO_2} was ≥ 0.30 , additional doses were given every 6 hours until a total of 4 doses were administered. Surfactant was not administered beyond 72 hours of age. Infants in the treatment group who met treatment-failure criteria were intubated and placed on MV, and surfactant was administered in a standardized manner as previously described with a maximum of 4 doses, including the dose administered at the time of randomization.

To minimize variability among groups, all participating health care personnel were trained to resuscitate infants in a uniform manner by using the Neonatal Resuscitation Program,¹⁸ and 2 workshops were conducted on the use of the Neopuff infant resuscitator and the Bubble NCPAP system before initiation of the study. A minimum of 2 pilot patients were required per center before initiation of the study. Outcome data for these infants are not included in the study results.

The primary outcome was the need for MV (treatment failure). Treatment failure was defined a priori by either failure of adequate oxygenation or ventilation as follows: (1) F_{IO_2} of ≥ 0.75 for 30 minutes to maintain SpO_2 within the preestablished target ranges; (2) persistent or recurrent desaturation below 80% that did not respond to suctioning of the airways and PPV; or (3) P_{CO_2} of ≥ 65 mm Hg and pH of <7.22 on an arterial or capillary blood gas analysis, in association with progressive respiratory failure. Infants in the treatment group who could not be extubated after their initial dose of surfactant because of clinical instability were analyzed as treatment failures. This study was not blinded; personnel providing care in the delivery room were sometimes responsible for subsequent care of study infants.

Secondary outcomes included neonatal mortality, pulmonary air leak (pneumothorax, pulmonary interstitial emphysema [PIE]), CLD (oxygen treatment at 36 weeks' postmenstrual age), subglottic stenosis, intraventricular hemorrhage (IVH),¹⁹ periventricular leukomalacia (PVL),²⁰ rescue surfactant doses, duration of MV, duration of oxygen therapy, and length of hospitalization.

On the basis of historical data from study centers and data from a published trial that enrolled a similar population,²¹ the incidence of MV among infants between 27 and 31 weeks' gestation who were not intubated immediately after birth was estimated to be 50%. We estimated that very early surfactant therapy would reduce

the incidence of MV by 20%. A sample size of 134 infants per group was necessary to demonstrate this difference with an α value of .05 (2 tails) and a β value of .1. To allow for dropouts, a final sample of 279 infants was deemed appropriate. Comparisons between groups for dichotomous variables were conducted by using the Mantel-Haenszel test with adjustment for gestational age center strata. Continuous variables were compared with the t test from analysis of variance that adjusted for gestational age. Differences between gestational age strata were determined through exploratory posthoc analysis.

The study protocol was approved by the research ethics committees at all participating institutions. A safety review committee with 2 pediatricians trained in clinical epidemiology not involved in the study monitored mortality and morbidity after the enrollment of every 50 infants. The study would have been stopped if a significant excess of death in either group was observed at a $P \leq .05$ level at any given point of observation. All other morbidities were required to be at the $P \leq .001$ level. An interim analysis evaluating safety was planned when half the estimated sample population was enrolled.

RESULTS

During the study period, 805 infants with gestational ages of ≥ 27 and $\leq 31\frac{6}{7}$ weeks were born at the study centers. The parents of 43 infants refused consent; 8 were stillborn; and 96 either did not meet all eligibility criteria or had an exclusion. There were 379 infants who were potentially eligible but not enrolled: 257 were likely to be transferred to another institution soon after delivery, 58 were delivered emergently and study personnel were not available, and at the time of delivery of 64 infants, the Bubble NCPAP device was not available. The remaining 279 were enrolled in the study, 141 in the treatment group and 138 in the control group. One infant who was randomly assigned to the treatment group did not receive surfactant because of lack of availability at the time of delivery; this infant remained in the treatment group and was analyzed on an intent-to-treat basis. One infant who was randomly assigned to the control group was subsequently transferred and lost to follow-up before evaluating the primary outcome and was excluded from the final analysis. All remaining infants were followed until death or discharge to home. No significant differences were observed in mortality or morbidity during the interim analysis.

Baseline characteristics were similar between groups (Table 1). Table 2 lists the primary and major secondary outcomes. All infants in the treatment group were successfully extubated to NCPAP. Need for MV was significantly lower in the treatment group compared with the control group (26% vs 39%). There were no differences between groups in mortality rate. Pneumothorax and PIE were the only form of pulmonary air leak observed and were significantly less frequent in the treatment group compared with the control group (2% vs 9%). CLD was less frequent in the treatment group compared with the control group (49% vs 59%), although the

TABLE 1 Baseline Characteristics in the Study Groups

Characteristic	Control Group (N 137)		Treatment Group (N 141)	
	Birth weight, mean SD, g	1293	324	1299
Gestational age, mean SD, wk	29.3	1.4	29.3	1.4
Male, n (%)	67	(49)	78	(55)
5-min Apgar score, median (range)	9	(3-10)	8	(4-10)
C-section, n (%)	116	(84)	116	(82)
Prenatal steroids, n (%)	119	(88)	121	(88)
Chorioamnionitis, n (%)	7	(5)	10	(7)

Control group: early NCPAP only; treatment group: early NCPAP plus very early surfactant therapy.

TABLE 2 Primary and Other Major Outcomes

Outcome	Control Group (N 137), n (%)	Treatment Group (N 141), n (%)	RR (95% CI)
MV	53 (39)	37 (26)	0.69 (0.49-0.97) ^a
Mortality			
All deaths	13 (9)	13 (9)	1.00 (0.48-2.05)
<7 d	5 (4)	8 (6)	1.61 (0.54-4.75)
<28 d	12 (8)	11 (7)	0.91 (0.42-1.98)
≥28 d	1 (1)	2 (1)	2.06 (0.19-22.20)
Pneumothorax/PIE	12 (9)	3 (2)	0.25 (0.07-0.85) ^a
CLD ^b	73/124 (59)	63/128 (49)	0.84 (0.66-1.05)
IVH, grade III or IV	3 (2)	2 (1)	0.71 (0.12-4.16)
PVL	1 (1)	0	0.35 (0.01-8.64)

Control group: early NCPAP only; treatment group: early NCPAP plus very early surfactant therapy.

^a $P \leq .05$.

^b Oxygen treatment at 36 weeks postmenstrual age; denominator = survivors to 36 weeks postmenstrual age.

difference was not statistically significant. Other outcomes including incidence of grades 3 and 4 IVH and PVL were similar between groups. No complications of intubation were reported in either group. Treatment failure secondary to recurrent apnea was similar between groups: 10 (7.1%) of 141 in the treatment group versus 8 (5.8%) of 137 in the control group (relative risk [RR]: 1.21 [95% confidence interval (CI): 0.49–2.9]).

The need for rescue surfactant therapy was significantly lower for infants who were randomly assigned to the treatment group compared with those assigned to the control group (12% vs 26%; Table 3). No differences were observed between the groups in days on NCPAP, days on oxygen, days on MV, or length of hospitalization.

Posthoc comparisons between the treatment and control groups were performed in the 2 gestational age strata (27–29 and 30–31½ weeks). A significant decrease in the need for MV in the treatment group was observed in the 30 to 31½ weeks' gestation strata (9 of 69 [13.0%] vs 21 of 63 [33.3%]; RR: 0.39 [95% CI: 0.19–0.79]; $P = .006$) but not in the 27 to 29 weeks' gestation strata (28 of 72 [38.9%] vs 32 of 74 [43.2%]; RR: 0.90 [95% CI: 0.61–1.33]; $P = .59$). In a similar manner, the incidence of CLD was significantly lower in the treatment group in the 30 to 31½ weeks' gestation

TABLE 3 Secondary Outcomes

Outcomes	Control Group (N 137)		Treatment Group (N 141)		P
Infants receiving rescue surfactant, n (%)	35	(26)	17	(12)	.0039
Days on NCPAP, mean SD	4.3	3	4.6	4.7	.561
Days on oxygen, mean SD	22.3	17.4	20.9	20.5	.524
Days on MV, median (IQR)	3.3	(8-12)	4.3	(4-6)	.169
Length of hospitalization, mean SD, d	36.9	20.7	37.1	21.3	.938

Control group: early NCPAP only; treatment group: early NCPAP plus very early surfactant therapy. IQR indicates interquartile range.

strata (18 of 69 [26.1%] vs 28 of 63 [44.4%]; RR: 0.59 [95% CI: 0.36–0.95]; $P = .027$) but not in the 27 to 29 weeks' gestation group (45 of 72 [62.5%] vs 45 of 74 [60.8%]; RR: 1.03 [95% CI: 0.80–1.33]; $P = .83$).

DISCUSSION

This study demonstrates that among premature infants with respiratory distress supported with NCPAP only, the addition of surfactant therapy immediately after birth during a brief period of intubation reduces the need for subsequent MV compared with the use of NCPAP alone. Specifically, this strategy reduces the need for MV from 39% among infants treated with NCPAP only to 26% among those who also received very early surfactant. Similar to the second study by Verder et al¹⁵ (early versus late rescue surfactant), our study supports the observation that the earlier surfactant is administered to infants on NCPAP, the better the outcome. This strategy also seems to be safe, evidenced by the absence of complications of intubation and the similarity of complications associated with prematurity between study groups. The addition of very early surfactant therapy also reduces the likelihood of air-leak syndrome. This finding is not surprising, because a reduction in pulmonary air leaks has been observed as a benefit of surfactant therapy used in other ventilatory strategies for RDS.¹³

We believe that the improved outcomes observed among infants who were randomly assigned to the treatment group were attributable solely to the addition of very early surfactant with standardized PPV. A number of elements of the study design support this statement. All infants were resuscitated in a uniform manner by using a single type of ventilation system at identical inflation pressures. Enrollment occurred during the first hour of life, minimizing the confounding effects of exposures before study enrollment. The same NCPAP system was used for all infants, and all personnel were trained on its use before study initiation. Also, the same initial CPAP pressure was used for both the control and the treatment groups. Prophylactic use of aminophylline to minimize treatment failures secondary to apnea was standardized in both groups. Finally, and perhaps most importantly, strict criteria were developed for initiating MV, the primary end point of the study.

Our results are similar to those observed in previous studies of surfactant administration during a brief period of intubation in nonventilated infants.^{14–16} However,

there were several important differences in study design between the current and previous studies. For example, compared with the studies of Verder et al,^{14,15} infants in our study were treated with surfactant at a very early postnatal age (<60 minutes) and had less severe respiratory disease. Reininger et al¹⁶ investigated a similar strategy in more mature infants compared with those in study population. In their study, NCPAP and surfactant therapy were initiated at a later postnatal age when clinical signs of moderate-to-severe respiratory distress were present, and varying methods of administering NCPAP were used. Despite the differences in study design among these studies, all investigators have reported reductions in the need for MV in the range of 30% to 50%. Collectively, these studies suggest that surfactant therapy for infants on NCPAP reduces the likelihood of MV in a large population, including infants at a wide variety of gestational ages and severity of lung disease. Another important difference was the lower rate of treatment failure observed in our control group (39%) compared with that of other studies (Verder et al¹⁴: 85%; Verder et al¹⁵: 68%; Reininger et al¹⁶: 70%).¹⁴⁻¹⁶ The lower rate of treatment failure in our control group may be explained by the standardization in the administration of PPV, limiting lung damage from the use of variable inflation pressures, and by the administration of prophylactic aminophylline with improved lung mechanics and reduced treatment failures secondary to recurrent apneas.^{11,22} This observation is of particular interest to physicians working in health care settings where MV and surfactant therapy are not available and mortality resulting from respiratory failure is high.

Our study did not investigate the benefits of very early surfactant therapy to infants treated with NCPAP compared with the benefits after obligatory initiation of MV and prophylactic surfactant therapy. Comparison of these strategies was the subject of a previous small study by Dani et al²¹ and is the subject of large, randomized trials yet to be published. The results of these studies will provide additional insight into the ideal strategy for early respiratory care of premature infants.

The primary end point of this study, the need for MV, was chosen because of its importance in the context of medical care systems in which resources are limited. For this reason, a reduction in the need for MV was felt to be valuable even if this benefit did not result in reductions of long-term adverse outcomes. This study was not powered to demonstrate a reduction in CLD, arguably a more important outcome where medical resources are not scarce. However, there was a 10% absolute reduction in CLD among infants who received early surfactant. This magnitude of benefit would be clinically relevant and is similar to that observed after other therapies for the prevention of CLD (eg, vitamin A).²³ It is possible that the observed differences in CLD between study groups resulted from either the study intervention or chance alone. When posthoc comparisons between the treatment and control groups were performed by using gestational age strata, the treatment group showed a significant decrease in the need for MV and a significantly lower incidence of CLD in the 30 to 31 weeks' gesta-

tional age group but not in the 27 to 29 weeks' gestational age group. A possible explanation for this observation may be a decrease in the effect of a single dose of surfactant as gestational age decreases.²⁴ Subsequent randomized trials powered to demonstrate a difference in CLD will be required to resolve this important issue.

Finally, a significant difference was observed in the need for rescue surfactant among infants in the treatment group compared with those in the control group. We speculate that the very early administration of surfactant facilitated lung recruitment and potentiated the maintenance of normal lung volumes compared with the use of NCPAP only. Improved lung volumes would minimize the need for increased ambient oxygen concentrations to maintain adequate blood oxygenation, reducing NCPAP failures and the provocation for subsequent surfactant therapy.

This study did not include infants born at very early gestational ages in whom the adverse effects of MV are common and serious. These infants were excluded for 2 reasons. First, in our study centers, at the earliest gestational ages (ie, 23–25 weeks), mortality rates are extremely high and intensive care is not universally provided. Second, at somewhat older gestational ages (ie, 25–26 weeks), on the basis of historical data, the need for MV during the early neonatal period was sufficiently high that it was deemed unethical to delay MV, and therefore prophylactic surfactant therapy, as would be required in the control group in this study. For these reasons, we cannot extrapolate the results of this study to infants with gestational ages of <27 weeks.

This study had some limitations. First, the study was not blinded, which could have resulted in biased decisions about initiating MV. We attempted to minimize the potential impact of this possibility by using strict criteria for initiating MV. In addition, investigators were required to report instances in which MV was initiated without these criteria having been satisfied; none were reported. Second, we did not use a definition for CLD that relied on a physiologic test for the need for supplemental oxygen. Although there was variability in the use of oxygen among centers resulting from different criteria for administration of oxygen and differences in altitude, we believe that the use of supplemental oxygen was consistent within each center. Therefore, the effect of variable use among centers in the evaluation of the study intervention was minimized by stratification according to center before randomization. The relatively high rates of CLD observed in both study groups, which seem to be higher than would be predicted in similar populations in the United States,¹² may be explained by differences in target oxygen saturation requirements and the use of oxygen at different altitudes (from sea level to 2600 m above sea level),²⁵ but this hypothesis requires additional investigation. Although we did not find complications from intubations in our study groups, it is possible that our sample size was not large enough to identify them. Future clinical trials should be powered to address this concern.

CONCLUSIONS

Among spontaneously breathing, premature infants treated with NCPAP immediately after birth, the addition of very early surfactant therapy without mandatory ventilation decreased the need for subsequent MV by ~33% and decreased the incidence of air-leak syndrome. This strategy also seems to be safe and cost-effective when used as a first line therapy for very premature infants with mild-to-moderate respiratory distress. The reduction in need for MV may be particularly advantageous in medical settings where resources are limited. These benefits may translate into a reduction in the incidence of CLD, suggested by the trend observed in this study.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by Vanderbilt University, Universidad Javeriana, University of North Carolina, Fisher & Paykel Healthcare, and Abbott Laboratories.

We thank the research coordinators, respiratory therapists, and bedside nurses involved in the care of study infants; without their valuable support, this study could not have been completed. We also thank Drs Angela Hoyos and Juan G. Piñeros for valuable input during the initial design of this study. Special thanks go to Maryellen Lane for Neonatal Resuscitation Program training. We thank Drs Claudia Granados and Juan Gabriel Ruiz, members of the safety review committee, and we thank Viviana Rodriguez for her excellent work as a data manager. Special thanks go to Dr Robert Cotton and Amanda Solis for reviewing the manuscript.

REFERENCES

1. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1992;90(5):663–668
2. Bancalari E, del Moral T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate*. 2001;80(suppl 1):7–13
3. Bruce MC, Schuyler M, Martin RJ, Starcher BC, Tomashefski JF Jr, Werdig KE. Risk factors for the degradation of lung elastic fibers in the ventilated neonate: implications for impaired lung development in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):204–212
4. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987;79(1):26–30
5. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics*. 2000;105(6):1194–1201
6. Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(1):F33–F35
7. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 1999;54(3):245–258
8. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998;53(1):81–94
9. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol*. 1989;66(5):2364–2368
10. Parker JC, Hernandez La, Peevy KJ. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1993;21(1):131–143
11. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res*. 1997;42(3):348–355
12. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KC. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr*. 1992;120(6):938–946
13. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants [Cochrane review]. In: *The Cochrane Library*. Issue 2. Oxford, United Kingdom: Update Software; 2001
14. Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1994;331(16):1051–1055
15. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103(2). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/2/e24
16. Reininger A, Khalak R, Kendig JW, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 25 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized control trial. *J Perinatol*. 2005;25(11):703–708
17. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care [published correction appears in *Pediatrics*. 2005;115(4):1118]. *Pediatrics*. 2004;114(5):1341–1347
18. Kattwinkel J, ed. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2000
19. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 grams. *J Pediatr*. 1978;92(4):529–534
20. Bowerman RA, Donn SM, DiPietro MA, D'Amato CJ, Hicks SP. Periventricular leukomalacia in the pre-term newborn infant: sonographic and clinical features. *Radiology*. 1984;151(2):383–388
21. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2004;113(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/113/6/e560
22. Gerhardt T, McCarthy J, Bancalari E. Effect of aminophylline on respiratory center activity and metabolic rate in premature infants with idiopathic apnea. *Pediatrics*. 1979;63(4):537–542
23. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD000501
24. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000141
25. Lozano JM, Duque OR, Buitrago T, Behaine S. Pulse oximetry reference values at high altitude. *Arch Dis Child*. 1992;67(3):299–301

Very Early Surfactant Without Mandatory Ventilation in Premature Infants Treated With Early Continuous Positive Airway Pressure: A Randomized, Controlled Trial

Mario Augusto Rojas, Juan Manuel Lozano, Maria Ximena Rojas, Matthew Laughon, Carl Lewis Bose, Martin Alonso Rondon, Laura Charry, Jaime Alberto Bastidas, Luis Alfonso Perez, Catherine Rojas, Oscar Ovalle, Luz Astrid Celis, Jorge Garcia-Harker, Martha Lucia Jaramillo and for the Colombian Neonatal Research Network

Pediatrics 2009;123;137-142

DOI: 10.1542/peds.2007-3501

Updated Information & Services	including high-resolution figures, can be found at: http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/123/1/137
References	This article cites 19 articles, 10 of which you can access for free at: http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/123/1/137#BIBL
Citations	This article has been cited by 1 HighWire-hosted articles: http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/123/1/137#otherarticles
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): Premature & Newborn http://www.pediatrics.org/cgi/collection/premature_and_newborn
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://www.pediatrics.org/misc/Permissions.shtml
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://www.pediatrics.org/misc/reprints.shtml

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



4.2. Publicación N° 2

La revisión sistemática de ensayos clínicos realizada para *“Determinar la efectividad de la estrategia de administración profiláctica de surfactante pulmonar al recién nacido prematuro en la prevención de la displasia broncopulmonar, en comparación con la administración de surfactante a necesidad (de tratamiento o de rescate)”*, dio origen a la publicación:

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;3:CD000510. Review. PubMed PMID: 22419276.

Factor de impacto (2011): 5.715

Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants (Review)

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 4

<http://www.thecochranelibrary.com>



Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants (Review)
Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	2
BACKGROUND	2
OBJECTIVES	3
METHODS	3
RESULTS	6
DISCUSSION	19
AUTHORS' CONCLUSIONS	21
ACKNOWLEDGEMENTS	21
REFERENCES	21
CHARACTERISTICS OF STUDIES	24
DATA AND ANALYSES	36
Analysis 1.1. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 1 Neonatal mortality.	40
Analysis 1.2. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 2 Mortality at 36 weeks PMA or prior to hospital discharge.	41
Analysis 1.3. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 3 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age).	42
Analysis 1.4. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 4 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age.	43
Analysis 1.5. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 5 Chronic lung disease.	44
Analysis 1.6. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 6 Chronic lung disease or death.	45
Analysis 1.7. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 7 Any air leak syndromes (including pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum).	46
Analysis 1.8. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 8 Pneumothorax.	47
Analysis 1.9. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 9 Pulmonary interstitial emphysema.	48
Analysis 1.10. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 10 Any pulmonary hemorrhage.	49
Analysis 1.11. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 11 Patent ductus arteriosus.	50
Analysis 1.12. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 12 Sepsis.	51
Analysis 1.13. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 13 Necrotizing enterocolitis.	52
Analysis 1.14. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 14 Intraventricular hemorrhage (in infants receiving cranial ultrasound).	53
Analysis 1.15. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 15 Severe intraventricular hemorrhage.	54
Analysis 1.16. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 16 Retinopathy of prematurity (in infants screened).	55
Analysis 1.17. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 17 Retinopathy of prematurity, Stage 2 or more.	56
Analysis 1.18. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 18 Periventricular Leukomalacia.	57

Analysis 2.1. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 1 Neonatal mortality.	58
Analysis 2.2. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 2 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age).	59
Analysis 2.3. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 3 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age.	60
Analysis 2.4. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 4 Chronic lung disease.	61
Analysis 2.5. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 5 Chronic lung disease or death.	62
Analysis 3.1. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 1 Neonatal mortality.	63
Analysis 3.2. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 2 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age).	64
Analysis 3.3. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 3 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age.	65
Analysis 3.4. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 4 Chronic lung disease.	66
Analysis 3.5. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 5 Chronic lung disease or death.	67
WHAT'S NEW	67
HISTORY	67
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	68
DECLARATIONS OF INTEREST	68
SOURCES OF SUPPORT	69
INDEX TERMS	69

[Intervention Review]

Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Maria Ximena Rojas-Reyes¹, Colin J Morley^{2a}, Roger Soll³

¹Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana, Bogota, Colombia.

²Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cambridge, Cambridge, UK. ³Division of Neonatal-Perinatal Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA

^aNeonatal Services, Royal Women's Hospital

Contact address: Roger Soll, Division of Neonatal-Perinatal Medicine, University of Vermont, Fletcher Allen Health Care, Smith 552A, 111 Colchester Avenue, Burlington, Vermont, 05401, USA. Roger.Soll@vtmednet.org.

Editorial group: Cochrane Neonatal Group.

Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 4, 2012.

Review content assessed as up-to-date: 20 December 2011.

Citation: Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD000510. DOI: 10.1002/14651858.CD000510.pub2.

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

Surfactant therapy is effective in improving the outcome of very preterm infants. Trials have studied a wide variety of surfactant preparations used either to prevent or treat respiratory distress syndrome (RDS). In animal models, prophylactic surfactant leads to more homogeneous distribution and less evidence of lung damage. However, administration requires intubation and treatment of infants who will not go on to develop RDS. This is of particular concern with the advent of improved approaches to providing continuous distending pressure, particularly in the form of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP).

Objectives

To compare the effect of prophylactic surfactant administration with surfactant treatment of established RDS in very preterm infants at risk of RDS.

Search methods

We updated the search of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (*The Cochrane Library*), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, and clinical trials.gov register in December 13, 2011.

Selection criteria

Randomized and quasi-randomized controlled trials that compared the effects of prophylactic surfactant administration with surfactant treatment of established RDS in preterm infants at risk of RDS.

Data collection and analysis

Data regarding clinical outcomes were extracted from the reports of the clinical trials by the review authors. Data analysis was done in accordance with the standards of the Cochrane Neonatal Review Group.

Main results

We identified 11 studies that met inclusion criteria (nine without routine application of continuous positive airway pressure (CPAP) in the selective treatment group; two with routine application of CPAP in the selective treatment group).

The meta-analysis of studies conducted prior to the routine application of CPAP demonstrated a decrease in the risk of air leak and neonatal mortality associated with prophylactic administration of surfactant. However, the analyses of studies that allowed for routine stabilization on CPAP demonstrated a decrease in the risk of chronic lung disease or death in infants stabilized on CPAP. When all studies were evaluated together, the benefits of prophylactic surfactant could no longer be demonstrated.

Authors' conclusions

Although the early trials of prophylactic surfactant administration to infants judged to be at risk of developing RDS compared with selective use of surfactant in infants with established RDS demonstrated a decreased risk of air leak and mortality, recent large trials that reflect current practice (including greater utilization of maternal steroids and routine post delivery stabilization on CPAP) do not support these differences and demonstrate less risk of chronic lung disease or death when using early stabilization on CPAP with selective surfactant administration to infants requiring intubation.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Surfactant is essential to normal lung function in babies. Surfactant is deficient in the lungs of many babies born prematurely, and is one aspect of lung immaturity leading to a lung disease known as a respiratory distress syndrome (RDS).

Surfactant can be given both to prevent and treat this respiratory problem. Although the initial studies suggested that infants intubated and treated with prophylactic surfactant had improved clinical outcome, more recent studies suggest that stabilization with using continuous "back pressure" (using a device known as continuous positive airway pressure (CPAP)) and surfactant treatment of only those infants who develop breathing problems may be more effective than the more aggressive approach. Prophylactic use of surfactant in babies at high risk of developing RDS does not lead to clinical improvement and may increase the risk of lung injury or death, especially when compared to an approach that incorporates early stabilization on continuous distending pressure.

BACKGROUND

Description of the condition

Respiratory distress syndrome (RDS) occurs in very preterm infants who have immature lung structure, an immature cardiovascular system, and a very distensible chest wall. RDS is associated with a deficiency or dysfunction of pulmonary surfactant. Surfactant lines the alveolar surface and prevents atelectasis at end expiration. Pulmonary surfactant is predominantly dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) with lesser amounts of other phospholipids including phosphatidylglycerol (PG), phosphatidylethanolamine, and phosphatidylinositol. In addition, pulmonary surfactant also contains neutral lipids and four distinct surfactant proteins (SP-A, SP-B, SP-C and SP-D). These proteins may play a role in surfactant secretion, recycling, cooperative functioning with other

surfactant proteins and phospholipids (Possmayer 1990; Schürch 1992) and innate host defense of the lung (Wright 1997). The physiologic functions of surfactant include the ability to lower surface tension and the ability to rapidly adsorb, spread, and reform a monolayer in the dynamic conditions associated with the respiratory cycle (Jobe 1993).

Description of the intervention

Surfactant therapy has been proven to improve the immediate need for respiratory support and the clinical outcome of very preterm newborns (Soll 1992; Jobe 1993). Trials have studied a wide variety of surfactant preparations used either to prevent (prophylactic or delivery room administration) (Soll 2010) or treat (very early, selective or rescue administration) (Soll 2000; Seger 2009)

RDS (Soll 2000; Soll 2001; Pfister 2007; Pfister 2009; Seger 2009; Soll 2010). Using either approach to treatment, surfactant therapy has been proven to reduce the need for ventilator support and decrease the risk of pneumothorax, death and the combined outcome of death of bronchopulmonary dysplasia (BPD) (Engle 2008). However, the risk of BPD in preterm infants of less than 30 weeks' gestation who received prophylactic surfactant compared with those who received later selective treatment is unclear (Soll 2001b). Widespread use of surfactant therapy has been credited with significant improvements in survival in preterm infants (Horbar 1993; Schwartz 1994), without a change in the incidence of neurologic, or developmental disability of preterms followed through infancy and school age (Palta 2000; D'Angio 2002). For the purpose of this review, a "prophylactic strategy" for surfactant administration was defined as a strategy that mandated intubation and bolus administration of surfactant immediately after birth (either prior to the first breath or after a brief period of resuscitation). "Selective" surfactant therapy was defined as administration of surfactant once the infant had evidence of RDS, also known in the literature as "treatment" or "rescue" surfactant.

How the intervention might work

Although both prophylactic surfactant administration and surfactant treatment of infants with established RDS are successful treatment strategies, there are theoretical advantages and disadvantages to each approach. Prophylactic administration offers the theoretical advantage of replacing surfactant before the onset of respiratory insufficiency, decreasing the need for ventilator support and avoiding barotrauma that may result from even short periods of assisted ventilation (Nilsson 1978). Surfactant may distribute more homogeneously when given immediately at birth into lungs still filled with fluid, leading to improvement in response and decreasing the risk of lung injury (Jobe 1984). Surfactant treatment reserved for infants with established RDS offers the advantage of treating only infants with clinical disease, eliminating the potential risks and costs of treating surfactant sufficient infants who would receive no benefit from treatment.

Why it is important to do this review

Multiple systematic reviews have addressed the use of animal derived surfactant preparations or synthetic surfactant preparations in the prevention or treatment of RDS (Soll 2000; Soll 2001; Soll 2001b; Pfister 2007; Pfister 2009; Seger 2009; Soll 2010). Other treatment strategies, such as the intubation of spontaneously breathing infants and surfactant treatment with rapid extubation and stabilization on nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) are addressed in other reviews (Stevens 2007).

In recent years, the increased utilization of antenatal steroids, more gentle resuscitation in the delivery room and the routine use of

early delivery room CPAP may have changed the risk/benefit analysis of aggressive universal prophylactic intubation and treatment of infants at high risk of RDS (Gittermann 1997; Sahni 1998; Lindner 1999; Finer 2004; Rojas 2009). This analysis updates previous reviews of the prophylactic versus selective use of any surfactant preparation in preventing morbidity and mortality in preterm infants and allows for subgroup analyses of recent studies that utilize early stabilization on CPAP.

OBJECTIVES

To compare the effect of prophylactic surfactant administration to surfactant treatment of established RDS in very preterm infants.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

Randomized controlled trials comparing prophylactic surfactant administration (surfactant given down the endotracheal tube prior to the first breath or immediately after intubation or stabilization in the delivery room) versus selective surfactant treatment of preterm infants with established RDS.

Types of participants

Very preterm infants with or without evidence of RDS.

Types of interventions

Randomized to receive either:

1. Prophylactic surfactant administration defined as the intubation of infants thought to be at high risk of developing RDS for the purpose of giving surfactant therapy either before (pre-ventilatory) or after (post-ventilatory) the first breath.
 2. Selective surfactant treatment of established RDS defined as the administration of surfactant only to those infants who require intubation and have signs of RDS.
- Any surfactant product was eligible (synthetic surfactant, protein containing synthetic surfactant, animal derived surfactant). The control group could be managed with or without early application of CPAP.

Types of outcome measures

Studies were eligible for inclusion if they reported on one or more of the following clinical outcomes.

Primary outcomes

1. Neonatal mortality (mortality < 28 days of age) from any cause.
2. Mortality prior to hospital discharge (from any cause).
3. Bronchopulmonary dysplasia (use of supplemental oxygen at 28 to 30 days of age life).
4. Bronchopulmonary dysplasia or death prior to 28 to 30 days of age.
5. Chronic lung disease (use of supplemental oxygen at 36 weeks postmenstrual age).
6. Chronic lung disease or death (use of supplemental oxygen or death at 36 weeks postmenstrual age).

Secondary outcomes

1. Any air leak syndromes (including pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum).
2. Any pneumothorax.
3. Pulmonary interstitial emphysema.
4. Any pulmonary hemorrhage.
5. Patent ductus arteriosus (treated with cyclo-oxygenase inhibitor or surgery).
6. Any culture proven bacterial sepsis.
7. Any culture proven fungal sepsis.
8. Necrotizing enterocolitis (defined as Bell Stage II or greater).
9. Intraventricular hemorrhage [any grade and severe (grade 3 to 4)].
10. Periventricular leukomalacia.
11. Retinopathy of prematurity [all stages and severe (stage 3 or greater)].
12. Cerebral palsy.
13. Neurodevelopmental outcome at approximately two years corrected age (acceptable range 18 months to 28 months) including: cerebral palsy, significant mental developmental delay (Bayley Scales of Infant Development Mental Developmental Index < 70), legal blindness (< 20/200 visual acuity), and hearing deficit (aided or < 60 dB on audiometric testing). The composite outcome “neurodevelopmental impairment” was defined as having any one of the aforementioned deficits.

Search methods for identification of studies

See: Collaborative Review Group search strategy. We used the standard search method of the Cochrane Neonatal Review Group.

Electronic searches

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, *The Cochrane Library* up to December 2011), MEDLINE (1966 to December 14, 2011), EMBASE (1980 to 2011 week 49), CINAHL (up to December 14, 2011) and the Controlled-trials.com (up to December 14, 2011). MEDLINE was searched using the following terms in conjunction with the highly sensitive search strategy designed by the Cochrane Collaboration for identifying randomized controlled trials (Dickersin 2002). The same strategy was used to search CENTRAL and adapted to search EMBASE.

PubMed Search terms:

1. For surfactant: “surface-active agents”[MeSH Terms] OR (“surface-active”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “surface-active agents”[All Fields] OR “surfactant”[All Fields] OR “surface-active agents”[Pharmacological Action] OR “pulmonary surfactants”[MeSH Terms] OR (“pulmonary”[All Fields] AND “surfactants”[All Fields]) OR “pulmonary surfactants”[All Fields] OR “pulmonary surfactants”[Pharmacological Action]
 2. For infant: “infant, newborn”[MeSH Terms] OR (“infant”[All Fields] AND “newborn”[All Fields]) OR “newborn infant”[All Fields] OR “newborn”[All Fields] OR “neonate”[All Fields] OR “infant, low birth weight”[MeSH Terms] OR (“infant”[All Fields] AND “low”[All Fields] AND “birth”[All Fields] AND “weight”[All Fields]) OR “low birth weight infant”[All Fields] OR (“low”[All Fields] AND “birth”[All Fields] AND “weight”[All Fields]) OR “low birth weight”[All Fields]
 3. Final query: surfactant AND ((infant, newborn[MeSH] OR newborn OR neon* OR neonate OR neonatal OR premature OR low birth weight OR VLBW OR LBW) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh]))
- From the resulting studies, we selected randomized or quasi-randomized controlled studies that fulfilled the inclusion criteria. To identify long-term neurodevelopmental sequelae, we performed a search using the following keywords. There were no language or publication restrictions.
1. “Mental Retardation”[Mesh]
 2. “Cerebral Palsy”[Mesh]
 3. (“Hearing Loss”[Mesh] OR “Hearing Loss, Functional”[Mesh] OR “Hearing Loss, Mixed Conductive-Sensorineural”[Mesh] OR “Hearing Loss, Sensorineural”[Mesh])
 4. Hearing Impairment[MULTI]
 5. “Vision Disorders”[Mesh]
 6. “Motor Neuron Disease”[Mesh] AND (“Motor Skills Disorders”[Mesh] OR “Ataxia”[Mesh] OR “Polyneuropathies”[Mesh] OR “Pseudobulbar Palsy”[Mesh] OR “Psychomotor Disorders”[Mesh])
 7. Mental[All Fields] OR (“disease”[MeSH Terms] OR disorders[Text Word])
 8. (“Pulmonary Surfactants”[Mesh] OR “Pulmonary Surfactants

[Pharmacological Action])

9. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7

10. 9 AND 8

The bibliography cited in each publication obtained was searched in order to identify additional relevant articles.

Searching other resources

To avoid publication bias, we conducted a search to identify unpublished studies from the Society for Pediatric Research (USA). Abstracts for 2000 to 2011 were searched electronically through the PAS website (abstractsonline). For abstract books that do not include keywords, the search was limited to relevant sections such as pulmonary and neonatology.

We searched clinical trials registries for ongoing or recently completed trials (clinicaltrials.gov, controlled-trials.com and who.int/ictrp).

Data collection and analysis

We applied the standard methods of the Cochrane Neonatal Review Group for this update.

Selection of studies

All randomized and quasi-randomized controlled trials fulfilling the selection criteria described in the previous section were included. Two investigators (MXR and RS) independently scanned all titles identified by the electronic searches. After reviewing the abstracts, the full text of potentially relevant studies was retrieved for inclusion. The review authors resolved any disagreement by discussion.

Data extraction and management

Two of the three review authors (MXR and RS) separately extracted, assessed and recorded all data for each study using a form that was designed specifically for this review. For each included study, the following data were collected from the study report or, if unavailable, by direct contact with the author: whether the trial was conducted at a single center or multiple centers, number of participants, the method of randomization, randomization strata, type of intervention, selection criteria, including gestational age at birth, the time of treatment, disease severity criteria for the rescue treatment group, clinical outcomes including RDS, pneumothorax, pulmonary interstitial emphysema, patent ductus arteriosus, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage (any intraventricular hemorrhage and severe intraventricular hemorrhage), BPD (oxygen requirement at 28 days), chronic lung disease (CLD) (oxygen requirement at 36 weeks postmenstrual age (PMA)) retinopathy of prematurity (ROP), neonatal mortality,

mortality prior to hospital discharge, and BPD or death. Differences in assessment were resolved by discussion. For each study, final data were entered into Review Manager (RevMan) by one review author (MXR) and then checked by a second review author (RS).

We addressed any disagreements with the third review author (CM).

Assessment of risk of bias in included studies

The standard methods of the Cochrane Neonatal Review Group were employed. In addition, for the update in 2011, the following issues were evaluated and entered into the 'Risk of bias' table (Higgins 2011).

(1) Sequence generation (checking for possible selection bias). Was the allocation sequence adequately generated? For each included study, we categorized the method used to generate the allocation sequence as: *low risk* (any truly random process e.g. random number table; computer random number generator); *high risk* (any non random process e.g. odd or even date of birth; hospital or clinic record number) or *unclear risk*.

(2) Allocation concealment (checking for possible selection bias). Was allocation adequately concealed? For each included study, we categorized the method used to conceal the allocation sequence as: *low risk* (e.g. telephone or central randomization; consecutively numbered sealed opaque envelopes); *high risk* (open random allocation; unsealed or non-opaque envelopes, alternation; date of birth); or *unclear risk*.

(3) Blinding (checking for possible performance bias). Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study? At study entry? At the time of outcome assessment? For each included study, we categorized the methods used to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Blinding was assessed separately for different outcomes or classes of outcomes. We categorized the methods as: *low risk*, *high risk* or *unclear* for participants; adequate, inadequate or *unclear* for personnel; *adequate*, inadequate or *unclear risk* for outcome assessors.

(4) Incomplete outcome data (checking for possible attrition bias through withdrawals, dropouts, protocol deviations). Were incomplete outcome data adequately addressed? For each included study and for each outcome, we described the completeness of data including attrition and exclusions from the analysis. We noted whether attrition and exclusions were reported, the numbers included in the analysis at each stage (compared with the total randomized participants), reasons for attrition or exclusion where reported, and whether missing data were balanced across groups or were related to outcomes. Where sufficient information was reported or supplied by the trial authors, we re-included missing data in the analyses. We categorized the methods as: *low risk* (< 20% missing data); *high risk* (\geq 20% missing data) or *unclear risk*.

(5) Selective reporting bias. Are reports of the study free of sugges-

tion of selective outcome reporting? For each included study, we described how we investigated the possibility of selective outcome reporting bias and what we found. We assessed the methods as: *low risk* (where it is clear that all of the study's pre-specified outcomes and all expected outcomes of interest to the review have been reported); *high risk* (where not all the study's prespecified outcomes have been reported; one or more reported primary outcomes were not pre-specified; outcomes of interest are reported incompletely and so cannot be used; study fails to include results of a key outcome that would have been expected to have been reported); or *unclear risk*.

(6) Other sources of bias. Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias? For each included study, we described any important concerns we had about other possible sources of bias (for example, whether there was a potential source of bias related to the specific study design or whether the trial was stopped early due to some data-dependent process). We assessed whether each study was free of other problems that could put it at risk of bias as: *low risk*; *high risk*; or *unclear risk*. If needed, we planned to explore the impact of the level of bias through undertaking sensitivity analyses.

Measures of treatment effect

We used the standard methods of the Neonatal Review Group. We performed statistical analyses using RevMan software. We analyzed categorical data using risk ratio (RR) and risk difference (RD). For statistically significant results, we reported the number needed to treat to benefit (NNTB). If necessary, we planned to analyze continuous data using mean difference (MD). We reported the 95% Confidence Interval (CI) on all estimates.

Assessment of heterogeneity

We estimated the treatment effects of individual trials and examined heterogeneity between trials by inspecting the forest plots and quantifying the impact of heterogeneity using the I^2 statistic. An I^2 value of 0% to 40% was not considered to be important heterogeneity; 30% to 60% was considered moderate heterogeneity; 60% to 90% was considered substantial and $I^2 > 90%$ was considerable heterogeneity (Higgins 2003).

Since inconsistency depends on several factors, if we detected moderate, substantial or considerable statistical heterogeneity, we explored the possible causes (for example, differences in study quality, participants, intervention regimens, or outcome assessments) using post hoc subgroup analyses. We used a fixed-effect model for meta-analysis.

Data synthesis

We performed the meta-analysis using RevMan 5 software, supplied by The Cochrane Collaboration. We used the Mantel-Haenszel method for estimates of typical risk ratio and risk difference.

We used the inverse variance method for measured quantities. All meta-analyses were done using the fixed-effect model.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

Comparison 1: Studies that compared the effect of prophylactic surfactant administration with surfactant treatment of established RDS in very preterm infants

1. Studies that did not routinely place control infants on CPAP (without routine application of CPAP).
2. Studies that routinely placed control infants on CPAP (with routine application of CPAP).

Comparison 2: Studies that compared the effect of prophylactic surfactant administration with surfactant treatment of established RDS in preterm infants less than 30 weeks gestation

1. Studies that did not routinely place control infants on CPAP (without routine application of CPAP).
2. Studies that routinely placed control infants on CPAP (without routine application of CPAP).

Comparison 3: Studies that compared the effect of prophylactic surfactant administration to surfactant treatment of established RDS in very preterm infants

1. Studies in which less than 50% of infants received antenatal steroids.
2. Studies in which more than 50% of infants received antenatal steroids.

RESULTS

Description of studies

See: [Characteristics of included studies](#); [Characteristics of excluded studies](#).

Clinical trials included in this review were: [Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Kattwinkel 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#); [Bevilacqua 1997](#); [Iari kova 1999](#); [SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#). Details of each study are given in the [Characteristics of included studies](#) table.

Studies that did not routinely place control infants on CPAP were: [Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#);

Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997 and Iarıkova 1999.

Dunn 1991: Conducted a randomized controlled trial evaluating the influence of the timing of surfactant treatment for the treatment of neonatal RDS. One hundred and eighty-two neonates of less than 30 weeks' gestation were randomly assigned prior to birth to one of three study groups: control (dummy instillation of air given at birth), early surfactant (surfactant given at birth), or late surfactant (surfactant given at less than six hours of age). Neonates in the late surfactant group could avoid treatment if they had a clear chest x-ray and required no supplemental oxygen at a mean airway pressure of less than 7 cm H₂O. Of the 60 neonates randomly assigned to late treatment, 29 (48%) were deemed surfactant sufficient and thereby avoided treatment; the other 31 received their first dose at a mean age of 2.9 hours. There was a significant improvement in gas exchange during the first week of life in both surfactant groups compared with the control group, reflected by differences in fraction of inspired oxygen, arterial/alveolar oxygen tension ratio (a/A pO₂) and ventilation index (peak pressure x rate on the ventilator). Surfactant therapy resulted in a lower incidence of pulmonary air leak and severe CLD (defined as requirement for respiratory support beyond 36 weeks postmenstrual age (PMA)). There were no differences between early and late surfactant groups in any of these parameters. The only statistically significant difference between the surfactant groups was that the early group had a higher incidence of mild CLD (respiratory support beyond 28 days of age) than the late treatment group. Neonates in the late treatment group were extubated earlier and had a shorter neonatal intensive care unit stay than control neonates, whereas those in the early group were not significantly different from control neonates in these parameters.

Kendig 1991: Conducted a randomized, multicenter trial of surfactant prophylaxis versus selective treatment. Prior to delivery, 479 infants with an estimated gestational age of less than 30 weeks were randomly assigned to receive surfactant as prophylaxis (n = 235) or rescue therapy (n = 244). The infants in the prophylaxis group received a 90 mg intratracheal dose of an exogenous calf lung surfactant extract at the time of delivery, whereas the infants in the rescue therapy group received 90 mg of the surfactant several hours after delivery if the FiO₂ was at least 0.40 or if the mean airway pressure (MAP) was at least 7 cm H₂O, or both. Infants in both groups received additional doses of surfactant at intervals of 12 to 24 hours if these criteria were met. The proportion of infants surviving until discharge to their homes was significantly higher in the prophylaxis group than in the rescue therapy group (88% versus 80%). This difference was due primarily to the longer survival of very preterm infants (less than or equal to 26 weeks' gestation) in the prophylaxis group than in the rescue therapy group (75% versus 54%). Infants in the prophylaxis group who were delivered at 26 weeks' gestation or earlier had a lower incidence of pneumothorax than similar infants in the rescue therapy group (7% versus 18%).

Merritt 1991: Conducted a randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given intratracheally at birth (prophylactic) versus rescue administration after the onset of severe RDS in preterm infants born at 24 to 29 weeks of gestation. Singleton fetuses were randomly assigned to receive (1) placebo (air), (2) prophylactic surfactant treatment, or (3) rescue surfactant treatment. Infants of multiple births received either (1) prophylactic or (2) rescue treatment. Preterm infants randomly assigned to receive prophylactic treatment received surfactant soon after birth; those assigned to receive rescue surfactant had instillation at a mean age of 220 minutes if the lecithin-sphingomyelin ratio was less than or equal to 2.0 and no phosphatidylglycerol was detected in either amniotic fluid or initial airway aspirate, oxygen requirements were an FiO₂ greater than 0.5, and MAP greater than or equal to 7 cm H₂O from two to 12 hours after birth. Up to four doses (or air) were permitted within 48 hours. Approximately 60% of surfactant-treated infants required two or more doses. Indices of oxygenation and ventilation were improved in surfactant recipients during the first 24 hours. An intention-to-treat analysis found no significant differences between infants given placebo and surfactant treated infants or between prophylactic and rescue treated infants.

Egberts 1993: Conducted a randomized clinical trial to evaluate the immediate effects of prophylactic administration of poractant (Curosurf) and to compare clinical outcomes after prophylactic or expectant management. Porcine surfactant (Curosurf 200 mg/kg) was administered intratracheally within 10 minutes of birth to preterm neonates with a gestational age of 26 to 29 weeks (n = 75); rescue eligible neonates (n = 72) were initially subjected to a sham maneuver. After six to 24 hours, a similar dose of surfactant was given to the neonates of both the prophylaxis and the rescue eligible group, if they needed mechanical ventilation with an FiO₂ greater than or equal to 0.6. At six hours the prophylaxis group had significantly higher tcPO₂/FiO₂ ratios and less severe RDS by radiological scoring. Severe RDS was present in 19% of the prophylactically treated neonates versus 32% in the rescue eligible group. There were no differences in the incidence or severity of pneumothorax, pulmonary interstitial emphysema, cerebral hemorrhage, periventricular leukomalacia, patent ductus arteriosus, in the duration of mechanical ventilation or time in supplemental oxygen, or in mortality.

Kattwinkel 1993: Conducted a randomized controlled trial to evaluate prophylactic versus selective surfactant treatment in infants born between 29 and 32 weeks gestational age. One thousand three hundred ninety-eight neonates estimated to be 29 through 32 weeks' gestation were randomized to receive calf lung surfactant extract (CLSE) at birth or to wait until development of mild RDS. After exclusions for malformations and other factors, data from 1248 were analyzed. Prophylaxis was associated with less development of moderate RDS (7% versus 12%), less need for retreatment (5% versus 9%), less need for mechanical ventilation or supplemental oxygen during the first four days, and fewer deaths or less

requirement for supplemental oxygen at 28 days (5% versus 9%). Although one minute Apgar scores were significantly lower in the prophylaxis group, the difference disappeared by the five-minute score and there was no difference in the incidence of asphyxia-related complications. Sixty percent of the neonates assigned to early treatment received endotracheal intubation and 43% received calf lung surfactant extract at a median age of 1.5 hours. When data were analyzed by gestational age and birth weight subgroups, most of the differences could be attributable to babies born at 30 weeks or less or weighing less than 1500 g, probably because of the higher incidence of surfactant deficiency in this more immature subgroup.

Walti 1995: Conducted a randomized controlled trial to evaluate prophylactic versus selective surfactant treatment in infants born between 25 and 31 weeks gestational age. The primary outcome was the effect of prophylactic porcine surfactant on survival without BPD. Compared with rescue therapy (n = 122), prophylactic surfactant administration (n = 134) led to an increase in survival without BPD (60% versus 46%), decreased the incidence of severe intraventricular hemorrhage (3% versus 16%), decreased the incidence of ROP (2% versus 11%) and decreased the need for oxygenation and ventilator support within 3 to 72 hours.

Bevilacqua 1996: Conducted a prospective, randomized, multicenter trial to evaluate the efficacy of modified porcine surfactant (Curosurf) administered at birth to prevent the development of RDS in preterm infants. Two hundred and eighty-seven infants with a gestational age of 24 to 30 weeks were randomized to prophylactic treatment with Curosurf (200 mg/kg) or to a control group receiving no surfactant treatment in the delivery room. Infants in both groups were eligible for rescue treatment with surfactant (200 mg/kg) if they developed clinical symptoms of RDS and required mechanical ventilation. The main endpoint was to obtain a 30% reduction in the incidence of grade 3 to 4 RDS. There was a 32% reduction in the incidence of grade 3 to 4 RDS in the prophylaxis group. This was associated with a significant reduction in mean maximum FiO_2 (57% versus 66%), a decreased incidence of pulmonary interstitial emphysema (7% versus 14%) and a lowered mortality (21% versus 35%). Combined unfavorable outcome (mortality + BPD and/or grade 3 to 4 intraventricular hemorrhage and/or grade 2 to 4 ROP) was significantly lower in the prophylaxis than in the second group (41% versus 58%). The favorable effects of prophylactic treatment were noted in all the age groups, including the infants with the lowest gestational age (24 to 25 weeks).

Bevilacqua 1997: Conducted a randomized controlled trial of prophylactic versus selective surfactant treatment to reduce mortality and incidence of 3 to 4 radiological grade RDS. Two neonatal intensive care units (NICU) in Italy, one NICU in Bulgaria and one NICU in Romania were involved in a randomized controlled clinical trial of prophylaxis versus rescue treatment of RDS. Infants with gestational age 26 to 30 weeks were randomized be-

fore birth to prophylaxis in the delivery room with 200 mg/kg of porcine surfactant (prophylaxis) or to routine assistance (control). Subsequently, infants developing RDS requiring mechanical ventilation and an $\text{FiO}_2 \geq 0.4$ to maintain PaO_2 of 50 mmHg were allowed to be treated with poractant (Curosurf 200 mg/kg). A sample size of 174 infants was required to demonstrate a 40% reduction in mortality and the incidence of radiological grade 3 to 4 RDS. Due to logistic problems, the study was stopped after enrollment of 93 infants. Intention-to-treat analysis did not demonstrate a significant difference in mortality or radiological evidence of severe RDS. The $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was significantly improved in the infants given prophylaxis for the first 12 hours of life versus the controls. Fewer infants given prophylaxis required subsequent rescue treatment compared with controls. There was no difference in other complications such as intraventricular hemorrhage, air leak syndromes and infections.

Iarova 1999: Conducted a single center randomized controlled trial to evaluate the effect of prophylactic surfactant versus selective surfactant on the incidence of RDS grades III and IV in infants born less than 32 weeks gestational age. The study was carried out in a specialized maternity hospital in Bulgaria. Infants were randomized before delivery to receive either prophylactic surfactant or therapeutic surfactant if indicated later. Infants in the prophylactic arm were intubated immediately after birth, before the first neonatal breath or within the first 20 minutes of life and received 200 mg/kg of Curosurf, followed by manual ventilation (via ambu bag) and then extubated or placed on mechanical ventilation (MV). Infants in the "therapeutic surfactant" arm received 200mg/kg of Curosurf if they need a FiO_2 was > 40% to maintain a $\text{PaO}_2 > 50\text{mmHg}$. In all infants, the FiO_2 and the heart rate were monitored with pulse oximetry for two hours on the first day and then daily for the following four days and again at 28 days of life. A second dose of surfactant was administered to infants that required a $\text{FiO}_2 > 40\%$ to maintain a $\text{PaO}_2 > 50\text{mmHg}$. Compared with rescue therapy (n = 11), prophylaxis (n = 17) showed a decreased risk in the RDS grades 3 and 4; 73% of infants in the control group required a second dose of surfactant compared with 12% in the prophylactic group ($P < 0.05$); duration on MV was lower in the prophylactic group as well as the duration with oxygen supplementation. No statistically significant differences were noted in other assessed outcomes such as pneumothorax, pulmonary interstitial emphysema, necrotizing enterocolitis (NEC) or sepsis. Studies that routinely placed control infants on CPAP were: **SUPPORT 2010** and **Dunn 2011**).

SUPPORT 2010: Finer and coworkers conducted a multicenter randomized controlled trial as part of the Neonatal Research Network of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Infants between 24 to 27 weeks of gestation at birth were randomized before delivery to receive: CPAP at birth or prophylactic surfactant within the first 60 minutes after birth followed by conventional ventilation in NICU. Subsequently, infants in the surfactant group were extubated after

meeting all of the following criteria: PaCO₂ < 50 mmHg, pH > 7.3; FiO₂ < 0.35 and SpO₂ of 88% or higher. Infants in the CPAP group were intubated if they met any of the following criteria: FiO₂ > 0.5 required to have a SpO₂ above 88% for one hour and partial pressure of PaCO₂ greater than 67 mmHg. A sample size of 1310 infants was required to demonstrate a 10% reduction in the incidence of BPD and the rate of death or survival with neurodevelopmental impairment at 18 to 22 months.

After adjustment for gestational age, center or familial clustering, the rates of the combined outcome death or BPD at 36 weeks PMA did not differ significantly between the two groups. No differences were noted in death or BPD when analyzed independently. No interactions were evident between gestational age strata and treatment strategy with respect to BPD. More infants in the CPAP group than in the surfactant group were alive and free from the need for mechanical ventilation by day seven (P = 0.01), and infants in the CPAP group required fewer days of ventilation than did those in the surfactant group (P = 0.03). The rate of postnatal corticosteroids use was lower in the CPAP group. Secondary outcomes such as air leak syndrome, pneumothorax, NEC, PDA, severe intraventricular hemorrhage or severe ROP did not show significant differences between intervention groups.

Dunn 2011: Dunn and coworkers conducted a multicenter randomized controlled trial in 27 centers of the Vermont Oxford Network (VON). Infants between 26 to 29 + 6 weeks gestation at birth were enrolled and randomly assigned to one of three study groups: prophylactic surfactant followed by a period of assisted ventilation (PS), intubation-surfactant treatment and rapid extubation to nasal CPAP (ISX) or early stabilization in nasal CPAP (NCPAP). The study was stopped before reaching the desired sample size (876) due to difficulties in the enrollment. A total of 648 infants were recruited in two randomization strata (26 to 27 + 6 weeks PMA and from 28 to 29 + 6 weeks PMA). No differences were seen in the primary outcome “death or CLD at 36 weeks PMA” between groups. The authors failed to identify differences in mortality or in other complications of preterm birth or in the composite outcome “death or major morbidity” perhaps because of the reduced power of this trial.

Follow-up was available from two of the studies. **Vaucher 1993** followed the infants enrolled in the trial of **Merritt 1991** at one year of age. **Sinkin 1998** followed the infants born at one of the centers participating in the trial of **Kendig 1991** at five to eight years.

Vaucher 1993 compared the neurodevelopmental outcome of infants enrolled in the trial of **Merritt 1991**. One hundred and forty-five infants were alive at one year of adjusted age, at which time growth, neurosensory, and neurologic outcome were similar in all three treatment groups at both centers. Cerebral palsy occurred in 20% overall. Five infants (3.5%) were functionally blind. However, infants treated at birth had lower mean mental and motor scores on the Bayley Scales of Infant Development compared with those of infants rescued with surfactant after the onset of RDS

(Mental Development Index: 78 versus 96, P = 0.02; Psychomotor Development Index: 73 versus 87, P = 0.04).

Sinkin 1998 published pulmonary and neurodevelopmental outcomes of a cohort of infants enrolled in the **Kendig 1991** trial. At 4.5 to eight years of age, all survivors from one of the three centers were located and 96% were evaluated. The follow-up test battery included a health assessment questionnaire, spirometry, 88% saturation test, neurologic examination, and the McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) and the Conners' Parent Rating Scale-48. Educational achievement was determined by school class placement and teachers' reports of achievement. Of the 192 children originally enrolled, 154 survived. Evaluations were performed on 148 of these infants. An abnormal pulmonary history was found in 45 (30%) of the children: 16 (22%) in the prophylactic group and 29 (39%) in the rescue group. Formal pulmonary function was evaluated in 81 children; 29 (78%) in the prophylactic group and 33 (75%) in the rescue group were considered abnormal. No significant differences were found between the two groups on either cognitive or motor subscales of the MSCA, the Conners' Parent Rating Scale-48, the neurologic examination, the education services received in school, or the teacher ratings of below-average academic performance. Intelligence scores measured on the MSCA were low-normal for both groups. Some level of educational assistance was being provided to 72 (49%) of the cohort studied and both groups had below average educational performance and increased needs for educational assistance.

Summary: Although all studies attempted to include infants thought to be at risk of developing RDS, the entry criteria differ between studies. Nine of the studies enrolled infants less than 30 weeks gestation. **Kattwinkel 1993** studied infants with gestational age 29 to 32 weeks. The studies of **Dunn 1991** and **Merritt 1991** excluded infants with mature lung profiles. All studies attempted to exclude infants who had known major congenital anomalies. The studies of **Dunn 1991**, **Merritt 1991**, **Egberts 1993**, **Walti 1995** and **Bevilacqua 1997** excluded infants with prolonged ruptured membranes greater than two to three weeks.

In all of the studies, animal derived surfactant extracts were used. **Dunn 1991**, **Kendig 1991** and **Kattwinkel 1993** utilized surfactant obtained by calf lung lavage. **SUPPORT 2010** and **Dunn 2011** used animal derived surfactants.

Egberts 1993, **Walti 1995**, **Bevilacqua 1996** and **Bevilacqua 1997** all utilized the porcine surfactant Curosurf. **Merritt 1991** utilized a surfactant obtained from human amniotic fluid.

Only the **SUPPORT 2010** and **Dunn 2011** trials routinely stabilized infants in the selective surfactant group on NCPAP.

Study primary outcomes included the incidence of RDS or the need of mechanical ventilation, CLD, composite outcomes such as death or BPD and death or CLD. As secondary outcomes, a variety of complications of preterm birth including pneumothorax, pulmonary interstitial emphysema, patent ductus arteriosus, NEC, intraventricular hemorrhage and ROP were assessed in the majority of trials.

Studies excluded from this review:

Trials where the administration of surfactant was given early after birth (within the first 30 minutes of infants' life), but only to those infants with evidence of RDS, were classified as "early surfactant" and not as "prophylactic", therefore, excluding them from this review. Trials were excluded when the comparison group was assigned to "early surfactant" instead of selective administration of surfactant.

[Morley 2008](#) conducted an international multicenter randomized controlled trial, in perinatal centers of Australia, New Zealand, United States, Canada and Europe. Infants were enrolled in the study if they met the following criteria: gestational age at delivery between 25 weeks zero days and 28 weeks six days, no known condition that might adversely affect breathing after birth apart from prematurity, birth in a hospital participating in the trial, and an ability to breathe at five minutes after birth but needing respiratory support because of increased respiratory effort, grunting respiration, or cyanosis. Infants were randomly assigned to receive either NCPAP or intubation and ventilation. Randomization was stratified according to center and gestational age (25 or 26 weeks and 27 or 28 weeks). The primary outcome was death or BPD (defined as the need for oxygen treatment at 36 weeks gestational age). The trial was excluded from this review because the trial did not give "prophylactic" treatment to all infants in a high-risk group, but selected those infants who neither needed acute resuscitation or had no signs of RDS. In the remaining infants, surfactant treatment was not mandated and followed local protocols.

[Rojas 2009](#) conducted a multicenter randomized controlled trial in eight neonatal intensive care units from eight centers in Colombia. Infants born between 27 and 31 weeks' gestation with evidence of RDS and treated with supplemental oxygen in the delivery room were randomly assigned within the first hour of life to intubation, very early surfactant, extubation, and NCPAP (treatment group) or NCPAP alone (control group). Infants in the control group who met treatment-failure criteria subsequently received an initial dose of surfactant in a standardized manner (selective use of surfactant). A total of 279 infants were randomly assigned, in two randomization strata (27 to 29 weeks PMA and from 30 to 31 weeks PMA), 141 to the treatment group and 138 to the control group. The need for mechanical ventilation was lower in the treatment group (26%) compared with the control group (39%). Air-leak syndrome occurred less frequently in the treatment group (2%) compared with the control group (9%). The incidence of CLD (oxygen treatment at 36 weeks' postmenstrual age) was 49% in the treatment group compared with 59% in the control group. All other outcomes, including mortality, intraventricular hemorrhage, and periventricular leukomalacia were similar between the groups. This trial was excluded from this review because the treatment group received surfactant as "very early surfactant" once first RDS signs appeared instead of prophylactic administration of surfactant.

[Sandri 2010](#) conducted an international multicenter randomized

controlled trial in centers in Europe. Infants between 25 to 28 + 6 weeks gestation at birth were enrolled and randomly assigned to one of two study groups: prophylactic surfactant intubation-surfactant treatment and rapid extubation to NCPAP or NCPAP alone. In the event of NCPAP failure and after obtaining a chest radiograph, early selective surfactant was administered (Curosurf 200 mg/kg). A total of 208 infants were recruited in two randomization strata (25 to 26 weeks PMA and from 27 to 28 weeks PMA). No differences were seen in the primary outcome "need of mechanical ventilation within the first 5 days of life". There were no differences in mortality or in other complications of prematurity or CLD. Results of this trial showed that in spontaneously breathing preterm newborns who were treated with NCPAP, prophylactic surfactant was not superior to early selective surfactant in terms of requirement of mechanical ventilation in the first five days of life. This trial was excluded from this review because the comparison group received surfactant as "early surfactant" instead of selective administration of surfactant.

Risk of bias in included studies

Only randomized controlled trials which compared the effects of prophylactic surfactant administration (surfactant given down the endotracheal tube prior to the first breath or immediately after intubation or stabilization) to surfactant treatment of established RDS in preterm infants were included in the analysis. Specific methodologic issues are discussed below.

Allocation concealment:

All included studies allocated assigned treatment by randomization. In all 11 studies, sealed envelopes with randomly allocated treatment assignments were provided to participating centers.

Blinding of outcome assessment:

The degree of blinding of outcome assessment is variable between the studies. Only in the study of [Merritt 1991](#) was the assessment of outcome completely blinded. Other studies included blinding only of radiologic evaluation and developmental follow-up.

Incomplete data addressed:

Minimal exclusions were noted after randomization. [Merritt 1991](#) reported an intention-to-treat analysis of certain major outcomes, but reported only those infants with proven lung immaturity for a variety of other complications of preterm birth. (Only data from the intention-to-treat analysis are used in this review.) [Walti 1995](#) excluded 11% of infants originally enrolled. A number of infants from the study of [Kattwinkel 1993](#) were not included because one center was dropped due to a high incidence of protocol deviations.

Effects of interventions

The results of eleven trials identified that met inclusion criteria ([Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Kattwinkel 1993](#); [Bevilacqua 1996](#); [Bevilacqua 1997](#); [Walti 1995](#);

Iarova 1999; SUPPORT 2010; Dunn 2011) are discussed in detail below.

Only the SUPPORT 2010 and Dunn 2011 trials routinely stabilized infants in the selective surfactant group on NCPAP.

Studies that compared the effect of prophylactic surfactant administration with surfactant treatment of established respiratory distress in preterm infants (Comparison 1)

Primary outcomes

1.1 Neonatal mortality

Ten studies (Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997; SUPPORT 2010; Dunn 2011) reported on neonatal mortality.

1.1.1. Neonatal mortality in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Eight studies that did not routinely place control infants on continuous positive airway pressure (Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997) reported on neonatal mortality. The trials of Kendig 1991, Kattwinkel 1993 and Bevilacqua 1996 noted a significant decrease in neonatal mortality associated with prophylactic surfactant administration.

Meta-analysis of studies that did not routinely place control infants on CPAP demonstrated a significant decrease in the risk of neonatal mortality associated with the use prophylactic surfactant [8 trials, 2761 infants; typical risk ratio (RR) 0.69, 95% confidence interval (CI) 0.56 to 0.85 (I^2 34%); typical risk difference (RD) -0.04, 95% CI -0.06 to -0.02; number needed to treat to benefit (NNTB) 20, 95% CI 10 to 100].

1.1.2. Neonatal mortality in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Two studies routinely placed control infants on CPAP (SUPPORT 2010; Dunn 2011). Neither trial reported a significant effect of prophylactic surfactant on neonatal mortality. Meta-analysis of these two studies, demonstrated a concerning trend towards an increase in the risk of neonatal mortality associated with the use prophylactic surfactant when compared with early stabilization on CPAP with selective use of surfactant in infants with respiratory failure [2 trials, 1746 infants; typical RR 1.24, 95% CI 0.97 to 1.58, (I^2 0%); typical RD 0.03, 95% CI -0.00 to 0.06; (I^2 0%)]

Combined analysis for neonatal mortality

Meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP did not demonstrate a significant decrease in the risk of neonatal mortality associated with the use prophylactic surfactant [10 trials, 4507 infants; typical RR 0.89, 95% CI 0.76 to 1.04 (I^2 59%); typical RD -0.01, 95% CI -0.03 to 0.00 (I^2 56%)]. Moderate heterogeneity was noted.

1.2 Mortality at 36 weeks PMA or prior to hospital discharge

Five studies (Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Walti 1995; Dunn 2011) studies reported on mortality at 36 weeks PMA or prior to discharge.

1.2.1. Mortality at 36 weeks PMA in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Four studies (Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Walti 1995) did not routinely place control infants on CPAP. Kendig 1991 and Walti 1995 reported a significant decrease in the risk of mortality at 36 weeks PMA with the use of prophylactic surfactant; Egberts 1993 showed a nonstatistically significant reduction on the risk of mortality, but Merritt 1991 reported a nonstatistically significant increasing in the risk of mortality at 36 weeks PMA in the prophylactic surfactant group.

Meta-analysis of these studies demonstrated a significant decrease in the risk of neonatal mortality associated with the use prophylactic surfactant [4 trials, 1030 infants; typical RR 0.72, 95% CI 0.56 to 0.93; I^2 53%; typical RD -0.06, 95% CI -0.11 to -0.02 (I^2 13%); NNT 17, 95% CI 9 to 50]. Moderate heterogeneity was noted.

1.2.2. Mortality at 36 weeks PMA in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 2011 was the only study that routinely placed control infants on CPAP that reported on mortality at 36 weeks PMA. This study did not find a statistically significant difference on 36 weeks PMA mortality between surfactant treatment groups [1 trial, 428 infants, RR 1.76, 95% CI 0.79 to 3.94; RD 0.03, 95% CI -0.01 to 0.08]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for mortality at 36 weeks PMA

Meta-analysis that included all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on positive airway pressure showed a decrease in the risk of mortality at 36 weeks PMA associated with the use prophylactic surfactant, that was of borderline statistical significance [5 trials, 1458 infants; typical RR 0.79, 95% CI 0.63 to 1.00 (I^2 61%); typical RD -0.04, 95% CI -0.07 to 0.00 (I^2 72%)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.3. Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age)

Ten studies (Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997; Iarova 1999; Dunn 2011) reported on BPD at 28 to 30 days of age.

1.3.1. Bronchopulmonary dysplasia in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Studies reporting on BPD at 28 to 30 days of age that did not routinely place control infants on CPAP were Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997; Iarova 1999. All of them, with the exception of Dunn 1991, reported no statistically signif-

icant difference in the risk of BPD associated with the strategy of surfactant administration.

Meta-analysis of these nine studies that did not routinely place control infants on CPAP did not demonstrate a significant difference on the risk of BPD between prophylactic or selective surfactant administration [9 trials, 2789 infants; typical RR 0.95, 95% CI 0.81 to 1.11 ($I^2 = 40\%$); typical RD -0.01, 95% CI -0.03 to 0.02 ($I^2 = 37\%$)]. Moderate heterogeneity was noted.

1.3.2. Bronchopulmonary dysplasia in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 2011 was the only study with routine application of CPAP that reported on this outcome and reported a concerning trend towards increased risk of BPD with the prophylactic administration of surfactant [1 trial, 402 infants, RR 1.16, 95% CI 0.99 to 1.36; RD 0.09, 95% CI -0.01 to 0.18]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for bronchopulmonary dysplasia

Meta-analysis that included all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP revealed no differences between groups of surfactant treatment in the risk of BPD [10 trials, 3191 infants; typical RR 1.02, 95% CI 0.91 to 1.14 ($I^2 = 45\%$); typical RD 0.00, 95% CI -0.02 to 0.03 ($I^2 = 52\%$)]. Moderate heterogeneity was noted.

1.4. Bronchopulmonary dysplasia or death prior to 28 to 30 days of age

Eight studies (Dunn 1991; Kendig 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997; Dunn 2011) reported on the combined outcome of BPD or death at 28 days.

1.4.1. Studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Seven trials (Dunn 1991; Kendig 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997) that did not routinely place control infants on CPAP reported on BPD or death at 28 days. Kattwinkel 1993, Walti 1995 and Bevilacqua 1996 reported a significant reduction in the risk of BPD or death in association with the prophylactic surfactant administration. Dunn 1991 reported a significant increase in the risk of BPD or death in the prophylactic administration group. All others did not find statistically significant differences between treatment groups on this outcome.

Meta-analysis of these trials revealed a trend towards a decreasing risk of BPD or death at 28 days with the prophylactic surfactant administration [7 trials; 2613 infants; typical RR 0.82, 95% CI 0.73 to 0.92 ($I^2 = 72\%$); typical RD -0.05, 95% CI -0.08 to -0.02 ($I^2 = 71\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.4.2. Studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 2011 was the only study with routine application of CPAP that reported on this outcome. Dunn 2011 reported a nonstatistically significant increase on the risk of BPD with the prophylac-

tic administration of surfactant when compared with early stabilization on CPAP with selective use of surfactant in infants with respiratory failure (1 trial, 420 infants; RR 1.12, 95% CI 0.96 to 1.31; RD 0.07, 95%CI -0.02 to 0.16). Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for bronchopulmonary dysplasia or death prior to 28 to 30 days of age

Meta-analysis including all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP showed a nonstatistically significant trend towards decreasing risk of BPD or death with the prophylactic administration of surfactant [8 trials; 3033 infants; typical RR 0.89, 95% CI 0.81 to 0.98 ($I^2 = 77\%$); typical RD -0.04, 95% CI -0.06 to -0.01 ($I^2 = 73\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.5 Chronic lung disease (use of supplemental oxygen at 36 weeks postmenstrual age)

Only six studies (Dunn 1991; Egberts 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1997; SUPPORT 2010; Dunn 2011) reported on CLD at 36 weeks postmenstrual age.

1.5.1. CLD in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

The studies of Dunn 1991; Egberts 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1997 did not routinely place control infants on CPAP. All these trials reported a nonstatistically significant increase in the risk of CLD with prophylactic surfactant administration. The meta-analysis of these studies does not demonstrate differences on the risk of CLD between treatment prophylactic and selective administration of surfactant [4 trials; 558 infants; typical RR 1.30, 95% CI 0.77 to 2.17 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.02, 95% CI -0.02 to 0.07 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was noted.

1.5.2. CLD in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

SUPPORT 2010 and Dunn 2011 reported an increased risk of CLD with the prophylaxis administration of surfactant when compared with selective use of surfactant in infants with respiratory failure early stabilized on CPAP. The meta-analysis of these studies revealed a trend towards an increasing risk of CLD with the prophylactic administration in comparison with the selective administration in infants early placed on CPAP [2 trials; 1512 infants; typical RR 1.12, 95% CI 0.99 to 1.26 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.04, 95% CI -0.00 to 0.09 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was noted.

Combined analysis for chronic lung disease

Meta-analysis including all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP showed a trend towards increased risk of CLD with the use of prophylactic surfactant [6 trials; 2070 infants; typical RR 1.13, 95% CI 1.00 to 1.28 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.04, 95%CI 0.00 to 0.08 ($I^2=0\%$)]. No heterogeneity was noted.

1.6. Chronic lung disease or death (use of supplemental oxygen or death at 36 weeks postmenstrual age)

Only three studies reported information for the combined outcome CLD or death (SUPPORT 2010; Dunn 2011; Dunn 1991).

1.6.1. CLD or death in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants.

Dunn 1991 did not routinely place control infants on CPAP. Dunn 1991 did not demonstrate a statistically significant difference in the risk of combined outcome CLD or death, between surfactant administration groups [1 trial, 122 infants; RR 1.29, 95% CI 0.67 to 2.49; RD 0.06, 95%CI -0.09 to 0.21]. Test for heterogeneity not applicable.

1.6.2. CLD or death in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Both trials (SUPPORT 2010, Dunn 2011) with routine application of CPAP reported a concerning trend towards increased risk of CLD or death in the prophylactic surfactant administration group. Meta-analysis of this two studies demonstrated a significant increase in the risk of CLD or death with the prophylaxis administration of surfactant when compared to selective use of surfactant in infants with respiratory failure early stabilized on CPAP [2 trials; 1744 infants; typical RR 1.12, 95% CI 1.02 to 1.24; ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.06, 95%CI 0.01 to 0.10, ($I^2 = 0\%$); number needed to harm (NNT) 17 95% CI 10 to 100]. No heterogeneity was noted.

Combined analysis for chronic lung disease or death

The general meta-analysis including all studies, regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP, demonstrated an increased risk in the combined outcome CLD or death related to the prophylactic surfactant use when compared with selective use of surfactant in infants with respiratory failure early stabilized on CPAP [3 trials; 1866 infants; typical RR 1.13, CI 95% 1.02 to 1.25; ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.06, 95% CI 0.01 to 0.10, ($I^2 = 0\%$); NNT 17 95%CI 10 to 100]. No heterogeneity was noted.

Secondary Outcomes

1.7. Any air leak (including pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum)

Nine studies (Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997; SUPPORT 2010) reported on any air leak.

1.7.1. Air leak in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996 and Bevilacqua 1997 did not routinely place control infants on CPAP. Results from these trials varied widely; Kendig 1991; Walti 1995 and Bevilacqua 1996 found a significant decrease in the risk of air leak with the use of prophylactic surfactant, but Merritt 1991 found an increased risk of air leak in the group treated with prophylactic surfactant. All other trials did not identify statistically significant differences between groups on this outcome.

The meta-analysis of these studies, showed a significant decrease in the risk of any air leak with the use of prophylactic surfactant

[8 trials; 2760 infants; typical RR 0.79, 95% CI 0.63 to 0.98 ($I^2 = 60\%$); typical RD -0.02, 95% CI -0.04 to -0.00 ($I^2 = 67\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.7.2. Air leak in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Only SUPPORT 2010 reported on air leak and did not find a statistically significant difference on the risk of air leak between prophylactic administration of surfactant group and selective administration of surfactant in infants with respiratory failure early stabilized on CPAP group [1 trial, 1316 infants; RR 1.08, 95% CI 0.73 to 1.60; RD 0.01, 95% CI -0.02 to 0.03]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for air leak

The meta-analysis including all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP revealed a trend towards a decreased risk of air leak with the prophylactic surfactant administration [9 trials; 4076 infants; typical RR 0.86, 95% CI 0.71 to 1.04 ($I^2 = 58\%$); typical RD 0.01, 95% CI -0.03 to 0.00]. Moderate heterogeneity was noted.

1.8 Pneumothorax

Eight studies (Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Dunn 2011) reported on pneumothorax.

1.8.1. Pneumothorax in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 1991; Kendig 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995 and Bevilacqua 1996 did not routinely place control infants on CPAP. Kendig 1991 noted a decrease in the risk of pneumothorax associated with prophylactic surfactant administration that was of borderline statistical significance (479 infants; RR 0.57, 95% CI 0.32 to 1.03). All other studies did not find statistically significant differences between both surfactant administration strategies. The meta-analysis of these trials suggested a trend towards a decreasing risk of pneumothorax with the use of prophylactic surfactant in comparison with selective administration of surfactant in infants with respiratory failure, the estimation was borderline statistical significance [7 trials; 2663 infants; typical RR 0.75, 95% CI 0.53 to 1.05 ($I^2 = 23\%$); typical RD -0.01, 95% CI -0.03 to 0.00 ($I^2 = 38\%$)]. No important heterogeneity was noted.

1.8.2. Pneumothorax in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Only Dunn 2011 reported on this outcome, and did not find a statistically significant difference on the risk of pneumothorax between treatment groups [one trial, 431 infants; RR 0.89, 95% CI 0.39 to 2.01; RD -0.01, 95% CI -0.05 to 0.04]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for pneumothorax

The general meta-analysis including all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP reveals a trend towards a decreasing risk of pneumothorax with the prophylactic surfactant administration, however, the estimation is borderline statistical significance [8 trials; 3094 infants; typical RR

0.76, 95% CI 0.56 to 1.04 ($I^2 = 12\%$); typical RD -0.01, 95% CI -0.03 to 0.00 ($I^2 = 26\%$). No important heterogeneity was noted.

1.9. Pulmonary Interstitial Emphysema

Six studies (Dunn 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997) reported on the risk of pulmonary interstitial emphysema. All of these trials did not routinely place control infants on CPAP. Bevilacqua 1996 noted a decrease in the risk of pulmonary interstitial emphysema associated with prophylactic surfactant administration [268 infants; typical RR 0.46, 95% CI 0.22 to 0.98; RD -0.08, 95% CI -0.15 to -0.00].

The meta-analysis of these trials showed a trend towards increased risk of pulmonary interstitial emphysema with prophylactic surfactant, the estimation is borderline statistical significance [6 trials; 2185 infants; typical RR 0.73, 95% CI 0.53 to 1.02 ($I^2 = 43\%$); typical RD -0.02, 95% CI -0.04 to 0.00 ($I^2 = 43\%$)]. Moderate heterogeneity was noted.

Any of the studies that routinely place control infants on CPAP, reported on this outcome.

10. Any pulmonary hemorrhage

Four studies (Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1997; Dunn 2011) reported on pulmonary hemorrhage.

1.10.1. Pulmonary hemorrhage in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Kattwinkel 1993; Walti 1995 and Bevilacqua 1997 did not routinely place control infants on CPAP. None of the three trials reported a significant effect of prophylactic surfactant on the risk of pulmonary hemorrhage. The meta-analysis of these three trials shows a nonstatistically significant reduction in the risk of pulmonary hemorrhage with the prophylactic surfactant administration [3 trials; 1592 infants; typical RR 0.73, 95% CI 0.28 to 1.87 ($I^2 = 2\%$); typical RD 0.00, 95% CI -0.01 to 0.01 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was noted.

1.10.2. Pulmonary hemorrhage in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Only Dunn 2011 reported on this outcome, and found a nonstatistically significant increase on the risk of air leak in the prophylactic surfactant group [1 trial, 431 infants; RR 2.12, 95% CI 0.54 to 8.39; RD 0.02, 95% CI -0.01 to 0.04]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for pulmonary hemorrhage

The meta-analysis including all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP, did not show any significant difference in the risk of pulmonary hemorrhage with between prophylactic versus selective administration of surfactant [4 trials, 2023 infants; typical RR 1.05, 95% CI 0.49 to 2.22 ($I^2 = 10\%$); typical RD 0.00, 95% CI -0.01 to 0.01 ($I^2 = 29\%$)]. No important heterogeneity was noted.

1.11. Patent ductus arteriosus (PDA that has been treated with cyclo-oxygenase inhibitor or surgery)

Eight of the randomized control trials (Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Dunn 2011) reported on the incidence of patent ductus arteriosus.

1.11.1. Patent ductus arteriosus in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995 and Bevilacqua 1996 did not routinely place control infants on CPAP. Kattwinkel 1993, reported a small decrease in the incidence of patent ductus arteriosus associated with prophylactic administration of surfactant [1248 infants; RR 0.81, 95% CI 0.66 to 0.99; typical RD -0.05, 95% CI -0.10 to 0.00]. All other trials did not find statistically significant differences between prophylaxis or selective administration of surfactant on this outcome.

The meta-analysis of trials that did not routinely place control infants on CPAP, supported no differences in the risk of patent ductus arteriosus between groups [7 trials; 2663 infants; typical RR 0.98, 95% CI 0.88 to 1.10 ($I^2 = 42\%$); typical RD -0.01, 95% CI -0.04 to 0.03 ($I^2 = 41\%$)]. Moderate heterogeneity was noted.

1.11.2. Patent ductus arteriosus in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Only Dunn 2011 reported on this outcome. No statistically significant effect on the risk of patent ductus arteriosus was noted between prophylactic or selective administration strategies [1 trial, 430 infants; RR 0.97, 95% CI 0.79 to 1.20; RD -0.01, 95% CI -0.11 to 0.08]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for patent ductus arteriosus

Meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP did not demonstrate a significant difference in the risk of patent ductus arteriosus between prophylactic surfactant administration and selective administration when infants presented respiratory failure [8 trials, 3093 infants; typical RR 0.98, 95% CI 0.89 to 1.08 ($I^2 = 33\%$); typical RD 0.01, 95% CI -0.04 to 0.03 ($I^2 = 31\%$)]. Moderate heterogeneity was noted.

1.12. Any culture proven bacterial sepsis

Six studies (Merritt 1991; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; Bevilacqua 1997; Dunn 2011) reported proven bacterial sepsis.

1.12.1. Bacterial sepsis in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Merritt 1991; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996 and Bevilacqua 1997 are in this subgroup. Walti 1995 found significant reduction in the risk of sepsis with the use of prophylactic surfactant [256 infants; RR 0.10, 95% CI 0.03, 0.33]. The meta-analysis of these studies demonstrated a significant decrease in the risk of proven bacterial sepsis with the use of prophylactic surfactant [5 trials; 2013 infants; typical RR 0.68, 95% CI 0.51 to 0.92 ($I^2 = 74\%$); typical RD -0.03, 95% CI -0.05 to 0.01 ($I^2 = 86\%$)].

However substantial heterogeneity was present. This cannot be easily explained based on differences in clinical population, intervention or trial methodology.

1.12.2. Bacterial sepsis in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[Dunn 2011](#) was the only study with routine application of CPAP that reported on sepsis. Results showed a concerning trend towards increased risk of bacterial sepsis associated with prophylactic surfactant administration when compared with selective administration of surfactant in infants early stabilized on CPAP [1 trial, 425 infants; RR 1.70, 95% CI 0.96 to 3.03; RD 0.05, 95% CI -0.00 to 0.11]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for bacterial sepsis

The general meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP was not conclusive about differences between prophylactic or selective administration strategies, however, it revealed a trend towards a decreasing risk of proven bacterial sepsis with the prophylactic administration of surfactant [6 studies; 2438 infants; typical RR 0.83, 95% CI 0.64 to 1.08 ($I^2 = 76%$); typical RD -0.02, 95% CI -0.04 to 0.01 ($I^2 = 84%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.12.4. Any culture proven fungal sepsis

[Dunn 2011](#) study was the only trial reporting fungal sepsis. Results did not show any statistically significant difference between treatment groups.

1.13. Necrotizing enterocolitis (NEC defined as Bell Stage II or greater)

Eight studies ([Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Kattwinkel 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#); [SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#)) reported on the risk of NEC.

1.13.1. NEC in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Kattwinkel 1993](#); [Walti 1995](#) and [Bevilacqua 1996](#) are the trials in this subgroup that reported on NEC. None of these trials reported a significant effect of prophylactic surfactant on the incidence of NEC. Meta-analysis of these studies did not support any difference in the risk of NEC, with the prophylactic or selective administration of surfactant [6 trials; 2516 infants; typical RR 1.05, 95% CI 0.76 to 1.44 ($I^2 = 0%$); typical RD 0.00, 95% CI -0.02 to 0.02 ($I^2 = 0%$)]. No heterogeneity was noted.

1.13.2. NEC in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[SUPPORT 2010](#) and [Dunn 2011](#) routinely placed control infants on CPAP. Neither trial reported a significant effect of prophylactic surfactant on NEC. Meta-analysis of these two studies, revealed a trend towards an increasing risk of NEC associated with the use prophylactic surfactant when compared with selective use of surfactant in infants with respiratory failure stabilized on CPAP (2 trials, 1721 infants; typical RR 0.79, 95% CI 0.60 to 1.04 ($I^2 = 0%$); typical RD -0.02, 95% CI -0.05 to 0.00 ($I^2 = 0%$)). No heterogeneity was present.

Combined analysis for necrotizing enterocolitis

Meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP did not demonstrate a significant decrease in the risk of NEC associated with the use prophylactic surfactant [8 trials, 4237 infants; typical RR 0.90, 95% CI 0.73 to 1.10 ($I^2 = 0%$); typical RD -0.01, 95% CI -0.02 to 0.01 ($I^2 = 0%$)]. No heterogeneity was present.

1.14. Intraventricular hemorrhage (IVH Any Grade)

Ten of the included studies ([Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Kattwinkel 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#); [Bevilacqua 1997](#); [Iarū kova 1999](#) and [Dunn 2011](#)) reported on the incidence of intraventricular hemorrhage.

1.14.1. IVH in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Kattwinkel 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#); [Bevilacqua 1997](#) and [Iarū kova 1999](#) did not routinely place control infants on CPAP. [Walti 1995](#) reported a significant reduction in the risk of IVH associated with prophylactic administration of surfactant [245 infants; RR 0.73, 95% CI 0.62 to 0.86]. [Bevilacqua 1996](#) reported a decrease in the risk of IVH with prophylactic surfactant administration, but this estimation showed borderline statistical significance (268 infants; RR 0.78, 95% CI 0.60 to 1.00). None of the other trials reported a significant effect of prophylactic surfactant on IVH.

Meta-analysis of these studies, revealed a marginal decrease in the risk of IVH associated with the prophylactic surfactant administration [9 trials; 2684 infants; typical RR 0.89, 95% CI 0.81 to 0.99 ($I^2 = 39%$); typical RD -0.04, 95% CI -0.07 to -0.00 ($I^2 = 61%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.14.2. IVH in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[Dunn 2011](#) was the only study with routine application of CPAP that reported on any grade of IVH. Results did not show any significant difference on the risk of IVH between prophylactic surfactant administration and selective use of surfactant in infants early stabilized on CPAP [1 trial, 421 infants; RR 1.05, 95% CI 0.73 to 1.50; RD 0.01, 95% CI -0.07 to 0.09]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for intraventricular hemorrhage (IVH any grade)

Meta-analysis that included all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP showed a trend towards decreased risk of IVH associated with the use prophylactic surfactant when compared with early stabilization on CPAP with selective use of surfactant in infants with respiratory failure [10 trials; 3105 infants; typical RR 0.91, 95% CI 0.82 to 1.00; ($I^2 = 38%$); typical RD -0.03, 95% CI -0.06 to -0.00 ($I^2 = 58%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.15. Severe Intraventricular hemorrhage (grades 3 and 4 IVH)

Ten trials ([Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Kattwinkel 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#); [Bevilacqua 1997](#);

SUPPORT 2010; Dunn 2011) reported severe IVH grades 3 and 4.

1.15.1. Severe IVH in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 1991; Kendig 1991; Merritt 1991; Egberts 1993; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996 and Bevilacqua 1997 did not routinely place control infants on CPAP. Walti 1995 reported a significant reduction in the risk of severe IVH associated with prophylactic surfactant administration [245 infants; RR 0.19, 95% CI 0.07 to 0.54; RD -0.13, 95% CI -0.21 to -0.06]. The other trials reported a significant effect of prophylactic surfactant on severe IVH.

Meta-analysis of these studies, suggested that prophylactic surfactant may reduce the risk of IVH, however, the estimation was borderline statistical significance and moderate heterogeneity was noted [8 trials; 2656 infants; typical RR 0.87, 95% CI 0.70 to 1.08 ($I^2 = 46\%$); RD -0.01 95% CI -0.04 to 0.01 ($I^2 = 60\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.15.2. Severe IVH in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

SUPPORT 2010 and Dunn 2011 routinely placed control infants on CPAP. SUPPORT 2010 reported a nonstatistically significant decreased IVH with prophylactic surfactant administration in comparison with selective administration of surfactant in infants early stabilized on CPAP [1260 infants; RR 0.80, 95% CI 0.60 to 1.07]. Dunn 2011 reported a nonstatistically significant increase the risk of severe IVH with the prophylactic surfactant administration [421 infants; RR 2.15, 95%CI 0.82 to 5.62].

Meta-analysis of these studies, suggested a concerning trend towards decreasing IVH with prophylactic surfactant administration compared with early stabilization on CPAP with selective use of surfactant, important heterogeneity is noted [2 trials; 1691 infants; typical RR 0.88, 95% CI 0.67 to 1.16 ($I^2 = 73\%$); typical RD -0.01, 95% CI -0.04 to 0.02 ($I^2 = 83\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

Combined analysis for severe intraventricular hemorrhage

General meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP revealed a trend towards decreased risk of IVH with prophylactic surfactant administration in comparison with selective administration of surfactant. Estimation was borderline statistical significance and moderate heterogeneity was noted [10 trials; 4347 infants; typical RR 0.87, 95% CI 0.74 to 1.04 ($I^2 = 46\%$); typical RD -0.01, 95% CI -0.03 to 0.00 ($I^2 = 61\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.16. Retinopathy of prematurity (ROP)

Seven studies (Dunn 1991; Merritt 1991; Kattwinkel 1993; Walti 1995; Bevilacqua 1996; SUPPORT 2010; Dunn 2011) reported on the incidence of all stages retinopathy (only in survivors).

1.16.1. ROP in studies that without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 1991; Merritt 1991; Kattwinkel 1993; Walti 1995 and

Bevilacqua 1996 did not routinely place control infants on CPAP. None of these trials reported a significant effect of prophylactic surfactant on the incidence of ROP. Results from meta-analysis did not demonstrate a significant increase in the risk of ROP associated with the use prophylactic surfactant. Important heterogeneity was noted [5 trials; 2042 infants; typical RR 1.34, 95% CI 0.92 to 1.94 ($I^2 = 66\%$); typical RD 0.01, 95% CI -0.00 to 0.03 ($I^2 = 74\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.16.2. ROP in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

SUPPORT 2010 and Dunn 2011 routinely place control infants on CPAP and reported on this outcome. The meta-analysis of these trials did not support any significant effect of surfactant administration of the risk of ROP compared with selective use of surfactant in infants early stabilized on CPAP [2 trials; 1359 infants; typical RR 0.91, 95% CI 0.75 to 1.11 ($I^2 = 42\%$); typical RD -0.02, 95% CI -0.06 to 0.02 ($I^2 = 69\%$)]. Modest to substantial heterogeneity was noted.

Combined analysis for retinopathy of prematurity

General meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP did not demonstrate a significant increase in the risk of ROP associated with the use prophylactic surfactant administration. Important heterogeneity was noted [7 trials, 3401 infants; typical RR 1.01, 95% CI 0.85 to 1.20 ($I^2 = 66\%$); typical RD 0.00, 95% CI -0.02 to 0.02 ($I^2 = 70\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

1.17. Retinopathy of prematurity stages 2 or greater

Five trials (Dunn 1991; Kattwinkel 1993; Bevilacqua 1996; SUPPORT 2010; Dunn 2011) reported on ROP stages 3 or greater.

1.17.1. ROP Stages 2 or greater in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Dunn 1991; Kattwinkel 1993 and Bevilacqua 1996 were the trials that did not routinely place control infants on CPAP reported on this outcome. None of these trials reported a significant effect of prophylactic surfactant on ROP stages 2 or greater. The meta-analysis of these trials did not support any significant effect of prophylactic surfactant on the incidence of ROP stages 2 or more [3 trials; 1379 infants; typical RR 0.97, 95% CI 0.46 to 2.04 ($I^2 = 0\%$); typical RD -0.00, 95% CI -0.01 to 0.01 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was present.

1.17.2. ROP Stages 2-4 in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

SUPPORT 2010 and Dunn 2011 reported on ROP stages 2 or more. Neither trial reported a significant effect of prophylactic surfactant on ROP stages 2 or greater. The meta-analysis of these trials did not support any significant differences in the risk of stage 2-4 retinopathy between prophylactic surfactant administration and early stabilization on CPAP with selective use of surfactant in infants with respiratory failure [2 trials; 1359 infants; typical RR 0.97, 95% CI 0.72 to 1.30 ($I^2 = 39\%$); typical RD -0.00, 95% CI

-0.04 to 0.03 ($I^2 = 32\%$). No important heterogeneity was noted.

Combined analysis for retinopathy of prematurity stages 2 or greater

General meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP did not demonstrate differences in the risk of stage 2-4 retinopathy between prophylactic surfactant administration and selective surfactant administration in infants with respiratory failure [5 trials, 2738 infants; typical RR 0.97, 95% CI 0.73 to 1.28 ($I^2 = 0\%$); typical RD -0.00, 95% CI -0.02 to 0.02 ($I^2 = 20\%$)]. Non important heterogeneity was noted.

1.18. Periventricular leukomalacia (PVL)

Five studies [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Kattwinkel 1993](#); [Walti 1995](#) and [Dunn 2011](#) reported on PVL.

1.18.1. PVL in studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Kattwinkel 1993](#); [Walti 1995](#) did not routinely place control infants on CPAP. None of these trials reported a significant effect of prophylactic surfactant on the incidence of PVL. Meta-analysis of these studies showed a non-statistically significant increase in the risk of PVL associated with the prophylactic surfactant administration compared to selective administration [4 trials; 1604 infants; typical RR 1.29, 95% CI 0.76 to 2.16 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.01, 95% CI -0.01 to 0.03 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was present.

1.18.2. PVL in studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[Dunn 2011](#) was the only trial of this subgroup reporting on PVL and found a nonstatistically significant increase in the risk of PVL with the prophylactic surfactant administration compared with selective use of surfactant in infants early stabilized on CPAP [1 trial, 396 infants, RR 0.72, 95% CI 0.12 to 4.28; RD -0.00, 95% CI -0.03 to 0.02]. Test for heterogeneity not applicable.

Combined analysis for periventricular leukomalacia

General meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP did not demonstrate differences in the risk of PVL between prophylactic surfactant administration and selective surfactant administration in infants with respiratory failure [5 trials, 2000 infants; typical RR 1.23, 95% CI 0.75 to 2.01 ($I^2=0\%$); typical RD 0.01, 95% CI -0.01 to 0.02 ($I^2=0\%$)]. No heterogeneity was present.

Neurodevelopmental outcome

For this outcome, we considered any trial reporting at approximately two years corrected age (acceptable range 18 months to 28 months) any of the following entities cerebral palsy, intellectual disability or developmental delay (Bayley Scales of Infant Development Mental Developmental Index < 70), legal blindness (< 20/200 visual acuity), and hearing deficit (aided or < 60 dB on audiometric testing). The composite outcome “neurodevelopmental impairment” would be defined as having any one of the aforementioned deficits. Two trials [Sinkin 1998](#); [Vaucher 1993](#) performed a follow-up study including infants recruited in the [Kendig 1991](#)

and [Merritt 1991](#) trials respectively. [Sinkin 1998](#) reported cerebral palsy but in 148 children at school age, no data were available from ages between 18 and 28 months. [Vaucher 1993](#) reported on cerebral palsy and developmental delay in 145 survivors at 12 months corrected age.

No one study reporting neurodevelopmental outcomes at 24 months corrected age was found.

Studies that compared the effect of prophylactic surfactant administration with surfactant treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation (Comparison 2)

A total of nine studies ([Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#); [Bevilacqua 1997](#); [SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#)) were conducted in population of infants less than 30 weeks PMA. [Kattwinkel 1993](#) was the only study that included a bigger population and did not report desegregated data for infants less than 30 weeks PMA.

2.1. Neonatal mortality in infants < 30 weeks gestation

2.1.1. Studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

The neonatal mortality in infants born with less than 30 weeks gestation, was reported by seven trials ([Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#); [Bevilacqua 1997](#)). The meta-analysis of these trials demonstrated a significant reduction in the neonatal mortality associated with the use of prophylactic surfactant [7 trials; 1513 infants; typical RR 0.71, 95% CI 0.58 to 0.88 ($I^2 = 27\%$); typical RD -0.06, 95% CI -0.10 to -0.02 ($I^2 = 13\%$)]. No important heterogeneity was noted.

2.1.2. Studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[SUPPORT 2010](#) and [Dunn 2011](#) reported on this outcome. The meta-analysis showed nonstatistically significant differences in risk of neonatal mortality < 30 weeks between groups [2 trials, 1476 infants, typical RR 1.24, 95% CI 0.97 to 1.58 ($I^2 = 0\%$); typical RD -0.03, 95% CI -0.00 to 0.06, ($I^2 = 0\%$)].

Combined analysis for neonatal mortality in infants < 30 weeks gestation

Meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP did not support a significant decrease in the risk of neonatal mortality associated with the use prophylactic surfactant (nine trials, 3259 infants; typical RR 0.91, 95% CI 0.78 to 1.07 ($I^2 = 57\%$); typical RD -0.01, 95% CI -0.04 to 0.01 ($I^2 = 61\%$)). Substantial heterogeneity was noted.

2.2. Bronchopulmonary dysplasia (BDP) in infants < 30 weeks gestation at birth

2.2.1. Studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

BDP in infants born with less than 30 weeks gestation was re-

ported by [Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Merritt 1991](#); [Egberts 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#) and [Bevilacqua 1997](#). Meta-analysis shows nonstatistically significant differences in the risk of BPD between prophylactic or selective administration of surfactant in this population [7 trials; 1513 infants; typical RR 1.02, 95% CI 0.87 to 1.20 ($I^2 = 38\%$); typical RD 0.01, 95% CI -0.04 to 0.05, $I^2 = 45\%$]. Moderate heterogeneity was present.

2.2.2. Studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[Dunn 2011](#) was the only trial in this subgroup reporting on BPD and has been discussed previously in Comparison 1; Outcome 1.3. There was no statistically significant trend towards increased risk of BPD with the prophylactic administration of surfactant compared with selective administration in infants early stabilized on CPAP.

Combined analysis for bronchopulmonary dysplasia in infants < 30 weeks gestation at birth

Meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP does not support any significant difference in BPD between prophylactic and selective administration of surfactant [8 trials; 1915 infants; typical RR 1.07, 95% CI 0.95 to 1.21 ($I^2 = 35\%$); typical RD 0.02, 95% CI -0.02 to 0.06 ($I^2 = 51\%$)]. Moderate heterogeneity was present.

2.3. Bronchopulmonary dysplasia or death in infants < 30 weeks gestation at birth

2.3.1. Studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

Six studies in this subgroup ([Dunn 1991](#); [Kendig 1991](#); [Egberts 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1996](#); [Bevilacqua 1997](#)) reported BPD or death in infants less than 30 weeks gestation. The meta-analysis of these trials did not show significant differences in the risk of this combined outcome between prophylactic or selective surfactant administration strategies. Important heterogeneity was noted [6 trials; 1365 infants; typical RR 0.86, 95% CI 0.76 to 0.97 ($I^2 = 72\%$); typical RD -0.07, 95% CI -0.12 to -0.02 ($I^2 = 74\%$); NNTB 14, CI 95% 8 to 50]. Substantial heterogeneity was noted.

2.3.2. Studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[Dunn 2011](#) was the only study in this subgroup reporting on this outcome, and found a nonstatistically significant increase on the risk of BPD with the prophylactic administration of surfactant when compared with early stabilization on CPAP with selective use of surfactant in infants with respiratory failure. Results are the same presenting in Comparison 1.

Combined analysis for bronchopulmonary dysplasia or death in infants < 30 weeks gestation at birth

Meta-analysis that includes all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP does not support any significant difference in BPD between prophylactic and selective administration of surfactant. Important heterogeneity was noted [7 trials; 1785 infants; typical RR 0.93, 95% CI 0.85 to

1.02 ($I^2 = 76\%$); typical RD -0.04, 95% CI -0.08 to 0.01 ($I^2 = 77\%$)]. Substantial heterogeneity was noted.

2.4. Chronic lung disease (use of supplemental oxygen at 36 weeks postmenstrual age)

For this outcome, all the same studies included in Outcome 1.5 reported on infants less than 30 weeks of gestation.

2.4.1. Studies without routine application of continuous positive airway pressure to control infants

All the same trials included in Outcome 1.5 reported this outcome for infants less than 30 weeks gestation ([Dunn 1991](#); [Egberts 1993](#); [Walti 1995](#); [Bevilacqua 1997](#)). The meta-analysis of these studies does not demonstrate differences on the risk of CLD between treatment prophylactic and selective administration of surfactant [4 trials; 558 infants; typical RR 1.30, 95% CI 0.77 to 2.17 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.02, 95% CI -0.02 to 0.07 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was present.

2.4.2. Studies with routine application of continuous positive airway pressure to control infants

[SUPPORT 2010](#) and [Dunn 2011](#) reported an increased risk of CLD with the prophylaxis administration of surfactant when compared with selective use of surfactant in infants with respiratory failure early stabilized on CPAP. Again, the meta-analysis of these studies revealed a trend towards increasing risk of CLD with the prophylactic administration in comparison with the selective administration in infants early placed on CPAP [2 trials; 1512 infants; typical RR 1.12, 95% CI 0.99 to 1.26 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.04, 95% CI -0.00 to 0.09 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was present.

Combined analysis for chronic lung disease in infants < 30 weeks gestation at birth

General meta-analysis including all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on NCPCP, show a concerning trend towards increased risk of CLD associated with the use of prophylactic surfactant [6 trials; 2070 infants; typical RR 1.13, 95% CI 1.00 to 1.28 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.04, 95% CI 0.00 to 0.08 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was present.

2.5. Chronic lung disease (use of supplemental oxygen at 36 weeks postmenstrual age) or death in infants < 30 weeks gestation at birth

For this outcome, all of the same studies ([Dunn 1991](#); [SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#)) included in the Outcome 1.6 reported on infants less than 30 weeks of gestation.

Combined analysis

The general meta-analysis including all studies regardless of whether or not control infants were routinely placed on CPAP shows a statistically significant increase in the risk of CLD or death associated with the use of prophylactic surfactant [3 studies; 1866 infants; typical RR 1.13, 95% CI 1.02 to 1.25 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.06, 95% CI 0.01 to 0.10 ($I^2 = 0\%$); NNH 17, 95% 10 to 100]. No heterogeneity was present.

Studies that compared the effect of prophylactic

surfactant administration with surfactant treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received antenatal steroids (Comparison 3)

Three of the selected studies [Dunn 1991](#); [SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#) enrolled a population of infants in whom over 50% had received antenatal steroids (defined as one complete course of steroids). This specific subgroup analyses were performed for the following reported outcomes:

3.1. Neonatal mortality (mortality < 28 days of age) from any cause

Reported by all three studies ([Dunn 1991](#); [SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#)). The meta-analysis showed a trend towards to an increased risk of neonatal mortality with the use of prophylactic surfactant in preterm infants whose mothers had received steroids [3 trials; 1868 infants; typical RR 1.23, 95% CI 0.97 to 1.55 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.03, 95% CI -0.00 to 0.06 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was present.

3.2. Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age)

Only [Dunn 1991](#) and [Dunn 2011](#) reported on this outcome. The meta-analysis demonstrated a significant increase in the risk of BPD in this population associated with the use prophylactic surfactant administration. Important heterogeneity was noted [2 trials; 528 infants; typical RR 1.23, 95% CI 1.06 to 1.43 ($I^2 = 84\%$); typical RD 0.12, 95% CI 0.04 to 0.20 ($I^2 = 82\%$); NNH 9 95% CI 5 to 25]. Substantial heterogeneity was noted.

3.3. Bronchopulmonary dysplasia or death prior to 28 to 30 days of age

[Dunn 1991](#) and [Dunn 2011](#) reported on this outcome. The meta-analysis demonstrated a statistically significant increase in the risk of BPD in this population associated with the use prophylactic surfactant administration [2 trials, 552 infants; typical RR 1.54, 95% CI 1.09 to 2.18 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.06, 95% CI 0.02 to 0.11; NNH 17 95% CI 9 to 50]. No heterogeneity was present.

3.4. Chronic lung disease (use of supplemental oxygen at 36 weeks postmenstrual age)

All the three studies reported on this outcome ([Dunn 1991](#); [SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#)). The meta-analysis showed a trend towards an increase in the risk of CLD associated with the prophylactic surfactant strategy [3 trials; 1642 infants; typical RR 1.11, 95% CI 0.98 to 1.26 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.04, 95% CI -0.01 to 0.08 ($I^2 = 0\%$)]. No heterogeneity was present.

3.5. Chronic lung disease (use of supplemental oxygen at 36 weeks postmenstrual age) or death prior to 36 weeks postmenstrual age

As has been stated above [Dunn 1991](#); [SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#) were the only trials reporting on this outcome. The meta-analysis results were the same as showed in previous comparisons, and showed a trend towards an increase in the risk of chronic lung disease or death with the prophylactic surfactant strategies [3 trials; 1868 infants; typical RR 1.24, 95% CI 0.99 to 1.56 ($I^2 = 0\%$); typical RD 0.03, 95% CI 0.00 to 0.06 ($I^2 = 0\%$)]. No

heterogeneity was present.

DISCUSSION

The initial animal models supported the early prophylactic use of surfactant therapy. In animal studies, more uniform distribution of surfactant was achieved when surfactant was administered into a fluid-filled lung ([Jobe 1984](#); [Seidner 1995](#)). Even brief (15 to 30 minute) periods of mechanical ventilation prior to surfactant administration were shown to cause acute lung injury resulting in alveolar-capillary damage, leakage of proteinaceous fluid into the alveolar space and release of inflammatory mediators ([Ikegami 1998](#); [Jobe 1998](#)) and to decrease the subsequent response to surfactant replacement ([Rider 1992](#); [Bjorklund 1997](#)). Surfactant deficient animals who receive assisted ventilation develop necrosis and desquamation of the bronchiolar epithelium as early as five minutes after the onset of ventilation ([Nilsson 1978](#)).

We identified eleven studies that compared prophylactic administration of surfactant to surfactant treatment of established RDS (selective treatment). Five of these studies were not included in the previous review ([Soll 2001b](#)). All of these studies utilized an animal derived surfactant extract in both treatment groups. Although all of the eleven studies attempted to identify high risk infants, entry criteria differ between them; importantly, two were done in the context of current clinical care practices ([SUPPORT 2010](#); [Dunn 2011](#)) including the routine use of CPAP and increased utilization of antenatal steroids.

To address these differences in the baseline risk of the population (the increased utilization of antenatal steroids) as well as the introduction of less invasive methods of respiratory support (CPAP), we conducted several subgroup analyses: the primary analysis evaluated studies with routine application of CPAP and studies without routine application of CPAP. We carried out separate subgroup analyses for infants less than 30 weeks of gestation at birth and those infants who had mostly received steroids.

According to the results from the previous version of this review ([Soll 2001b](#)), prophylactic surfactant administration significantly decreased the risk of pneumothorax, the risk of pulmonary interstitial emphysema, the risk of mortality and the risk of BPD or death in comparison with surfactant treatment of established RDS. The updated meta-analysis including the newest trials shows similar findings for those studies without routine application of CPAP. However, for the subgroup analysis of studies with routine application of CPAP, the benefit of the prophylactic surfactant administration is not as clear; in fact, the risk of CLD or death is lower in the arm that allowed stabilization on CPAP and selective treatment with surfactant compared with the prophylactic arm. For other important clinical outcomes such as neonatal mortality, BPD, CLD, any air leak, or sepsis, there was no statistical difference in risk associated with the use of prophylactic surfactant.

It is known that CPAP might reduce the work of breathing and augment gas exchange by facilitated diffusion (Greenough 2007). CPAP was introduced into neonatal intensive care in the 1970s. However, the potential magnitude of the benefits of CPAP were not fully appreciated until the survey conducted by Avery and coworkers in 1987 (Avery 1987). Avery and coworkers conducted a retrospective study involving 1,625 infants with birth weights between 700 to 1,500 g admitted to eight premier intensive care nurseries in North America between January 1982 to December 1984. Avery sought to identify differences between centers regarding the incidence of CLD. Even when birth weight, race, and sex were taken into consideration through a multivariate logistic regression analysis, significant differences were found between institutions in the incidence of CLD. The NICU at Columbia Presbyterian Hospital was the center that demonstrated the best outcomes in low birth weight infants and the lowest incidence of CLD. The Columbia group routinely placed all infants who showed signs of RDS on NCPAP (Avery 1987). Ho and colleagues conducted a systematic review of randomized controlled trials (Ho 2002) to determine if continuous distending pressure (CDP) reduces the need for Intermittent Positive Pressure Ventilation (IPPV) and associated morbidity without adverse effects in spontaneously breathing preterm infants with RDS. Some of the included trials were conducted in the presurfactant era (performed in the 1970s). The meta-analysis demonstrated that in preterm infants with RDS, the application of CDP as CPAP is associated with a reduced risk of respiratory failure and mortality, but is associated with an increased risk of pneumothorax. The early management of preterm infants at risk of pulmonary respiratory failure with CPAP has been associated with a reduced need for assisted ventilation and thereby protecting the lung of preterm infants from developing BPD (Ho 2002; Nowadsky 2009). A large randomized controlled trial (Morley 2008) conducted to investigate whether NCPAP rather than intubation and ventilation shortly after birth would reduce the rates of death or BPD in spontaneously breathing preterm infants demonstrated that in infants born at 25 to 28 weeks PMA, early nasal CPAP (NCPAP) was associated with lower need of oxygen supplementation at 28 days and fewer days of mechanical ventilation.

The growing appreciation of the role of non-invasive support using CPAP leads us to rethink the real benefit of using prophylactic surfactant in high risk preterm infants. Evidence from recent randomized controlled trials (Rojas 2009; Sandri 2010) suggest that for patients treated with CPAP, an “early strategy” of surfactant treatment (administration of surfactant during a brief period of intubation soon after the first symptoms of RDS appears) may in fact be a better approach than immediate intubation and prophylactic surfactant administration.

Rojas 2009 conducted a multicenter trial to address the question of whether the use of very early surfactant therapy (within the first hour of life) in addition to the early use of NCPAP in sponta-

neously breathing preterm infants with RDS would further improve their outcomes in comparison with the early use of NCPAP and selective use of surfactant in more established RDS. Infants 27 to 31 weeks gestational age were eligible if within the first 60 minutes of life they presented evidence of increased work of breathing (tachypnea, intercostal retractions, nasal flaring, or grunting) and need for supplemental oxygen administration. All eligible infants were initially placed on NCPAP of 6 cm H₂O. Infants in the treatment group were temporarily intubated for surfactant administration and received a dose of 100 mg/kg of surfactant in two aliquots, two minutes apart. Infants in control group remained on NCPAP. The authors found that the need for mechanical ventilation was lower in the treatment group compared with the control group. Airleak occurred less frequently in the treatment group compared with the control group. The incidence of CLD (oxygen treatment at 36 weeks' postmenstrual age) was 49% in the treatment group compared with 59% in the control group. All other outcomes, including mortality, intraventricular hemorrhage, and periventricular leukomalacia were similar between the groups.

Sandri 2010 conducted a randomized, controlled trial to investigate whether prophylactic surfactant followed by NCPAP compared with early NCPAP application with early surfactant would reduce the need for mechanical ventilation in the first five days of life. Newborn infants with gestational ages from 25 weeks zero days and 28 weeks six days were included. Infants who were randomly assigned to prophylactic surfactant were intubated for administration of a dose of 200 mg/kg of porcine surfactant. Infants who were assigned to NCPAP were stabilized on NCPAP alone. Results from this trial showed that in spontaneously breathing preterm newborns who were treated with NCPAP, prophylactic surfactant given within 30 minutes of birth was not superior to early selective surfactant in terms of requirement of mechanical ventilation in the first five days of life and there were no significant differences between groups for any secondary outcome, even when the two GA strata were analyzed separately. Prophylactic surfactant treatment within 15 minutes of birth was not associated with reduced risk of mortality in comparison with the early surfactant group, in any gestational age subgroup.

Others changes in practice may have influenced the results of these studies. There is strong evidence that supports the effectiveness of the use of a single course of antenatal corticosteroids to accelerate fetal lung maturation in women at risk of preterm birth (Roberts 2006). Use of antenatal steroids has almost tripled in the last two decades. The trials included in the original review in general had a low rate of steroid exposure; in fact, antenatal steroid use was not even reported in two studies (Merritt 1991; Kattwinkel 1993). In those studies that commented on the use of antenatal steroids, antenatal steroids were administered to mothers prior to delivery in as few as 14% (Walti 1995) to as many as 50% (Dunn 1991) of pregnancies. In two of the new trials in this updated review (SUPPORT 2010; Dunn 2011) at least 50% of population had

received steroids. As these trials dominate the subgroup analysis regarding antenatal steroid exposure, the results are consistent with the findings regarding the routine stabilization on NCPAP. It is interesting to speculate that these two interventions could act synergistically to reduce the risk of lung damage.

We analyzed a subgroup of infants less than 30 weeks gestation. Meta-analysis shows that in infants less than 30 weeks gestational age without routine application of CPAP, the use of prophylactic surfactant reduces the risk on neonatal mortality. As with the other analyses, the risk of CLD or death is decreased in patients that received CPAP routinely. This again reflects the difference in fundamental study design and the probable benefits of early stabilization on CPAP.

With the evidence provided by these recent studies, the real benefit of the prophylactic surfactant administration in infants treated under current practices is no longer clear. It seems that infants who have received antenatal steroids and are able to be stabilized early after birth on CPAP, may not need to be treated with prophylactic surfactant and could have better outcomes if they are treated with early selective surfactant.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

In studies conducted in the 1990's, organized before the widespread use of antenatal steroids and early CPAP, prophylactic surfactant administration to infants judged to be at risk for developing RDS compared with selective use of surfactant in infants with established RDS demonstrated improved clinical outcomes. In this study population, infants who received prophylactic surfactant had a decreased risk of pneumothorax, a decreased risk of pulmonary interstitial emphysema and a decreased risk of mortality. However, recent large trials that reflect current practice (including greater utilization of maternal steroids and routine post

delivery stabilization on CPAP) do not support these differences and demonstrate less risk of chronic lung disease or death when using early stabilization on CPAP with selective surfactant administration to infants requiring intubation.

Implications for research

Improved identification of lung maturity in the perinatal period might influence who receives prophylactic surfactant administration and allow this approach to be more cost effective. Further trials are needed to explore this issue and other issues of patient selection.

The merits of prophylactic synthetic surfactant administration compared with treatment with synthetic surfactants remain unknown; none of the current randomized controlled trials utilized synthetic surfactant products.

ACKNOWLEDGEMENTS

To the Doctoral Program in Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica of the Department of Paediatrics and Preventive Medicine, School of Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain. Associate Professor MX Rojas is PhD candidate at this program.

Associate Professor MX Rojas thanks Sergio Mario Castro the research assistant at the Clinical Epidemiology and Biostatistic Department of PUJ who contributed with the risk of bias assessment of included studies as well as assisted to MXR in all the review process.

Editorial support of the Cochrane Neonatal Review Group has been funded with Federal funds from the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, USA, under Contract No. HHSN267200603418C.

REFERENCES

References to studies included in this review

Bevilacqua 1996 {published data only}

Bevilacqua G, Parmigiani S, Robertson B and the Italian Collaborative Multicentre Study Group. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth: a multicentre prospective randomized trial. *Journal of Perinatal Medicine* 1996;**24**: 1–12.

Bevilacqua 1997 {published data only}

Bevilacqua G, Chernev T, Parmigiani S, Yarakova N, Gaioni L, Volante E, et al. Use of surfactant for prophylaxis versus rescue treatment of respiratory distress syndrome:

experience from an Italian-Bulgarian trial. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1997;**68**(Suppl 1):47–54.

Dunn 1991 {published data only}

Dunn MS, Shennan AT, Zyack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis vs treatment. *Pediatrics* 1991;**87**:377–86.

Dunn 2011 {published and unpublished data}

Dunn M, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Delivery room management of preterm infants at risk for respiratory distress syndrome (RDS).

Pediatric Academic Societies Conference Proceedings. 2010.

* Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. for the Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011;**128**:e1069–76.

Egberts 1993 {published data only}

Egberts J, De Winter JP, Sedin G, De Kleine MJK, Broberger U, Van Bel F, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks gestation: a randomized trial. *Pediatrics* 1993;**92**:768–74.

Iarū kova 1999 {published data only (unpublished sought but not used)}

Iarū kova N, Vakrilova L, Slū ncheva B, Dancheva S, Popivanova A, Emilova Z, et al. Administration of exogenous surfactant in very low birth weight infants with RDS. *Akuserstvo i Ginekologija* 1999;**38**:23–6. [ISSN 0324–0959]

Kattwinkel 1993 {published data only}

Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Davis CL, Farrell E, Friss H, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1993;**92**:90–8.

Kendig 1991 {published data only}

* Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *New England Journal of Medicine* 1991;**324**:865–71.
Sinkin RA, Kramer BM, Merzbach JL, Myers GJ, Brooks JG, Palumbo DR, et al. School-age follow-up of prophylactic versus rescue surfactant trial: pulmonary, neurodevelopmental, and educational outcomes. *Pediatrics* 1998;**101**:E11.

Merritt 1991 {published data only}

* Merritt TA, Hallman M, Berry C, Pohjavuori M, Edwards DK, Jaaskelainen J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth vs rescue administration in very low birthweight infants with lung immaturity. *Journal of Pediatrics* 1991;**118**:581–94.
Vaucher YE, Harker L, Merritt TA, Hallman M, Gist K, Bejar R, et al. Outcome at twelve months of adjusted age in very low birth weight infants with lung immaturity: a randomized, placebo-controlled trial of human surfactant. *Journal of Pediatrics* 1993;**122**:126–32.

SUPPORT 2010 {published data only}

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *New England Journal of Medicine* 2010;**362**:1970–9.

Walti 1995 {published data only}

Walti H, Paris-Llado J, Breart G, Couchard M, and the French Collaborative Multicentre Study Group. Porcine

surfactant replacement therapy in newborns of 25–31 weeks' gestation: a randomized multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. *Acta Paediatrica* 1995;**84**:913–21.

References to studies excluded from this review

Lefort 2003 {published data only}

Lefort S, Diniz EM, Vaz FA. Clinical course of premature infants intubated in the delivery room, submitted or not to porcine-derived lung surfactant therapy within the first hour of life. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2003;**14**:187–96.

Morley 2008 {published data only}

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England Journal of Medicine* 2008;**358**:700–8.

Rojas 2009 {published data only}

Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009;**123**:137–42.

Sandri 2010 {published data only}

Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;**125**:e1402–9.

Additional references

Avery 1987

Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;**79**:26–30.

Bjorklund 1997

Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatric Research* 1997;**42**:348–55.

D'Angio 2002

D'Angio CT, Sinkin RA, Stevens TP, Landfish NK, Merzbach JL, Ryan RM, et al. Longitudinal, 15-year follow-up of children born at less than 29 weeks gestation after introduction of surfactant therapy into a region: neurologic, cognitive, and educational outcomes. *Pediatrics* 2002;**110**:1094–102.

Dickersin 2002

Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. *Evaluation and the Health Professions* 2002;**25**:38–64.

Engle 2008

Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy

- for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008;**121**:419–32.
- Finer 2004**
Finer NN, Carlo WA, Duara S, Fanaroff AA, Donovan EE, Wright L, et al. Delivery room continuous positive airway pressure/positive end-expiratory pressure in extremely low birth weight infants: A feasibility trial. *Pediatrics* 2004;**114**:651–7.
- Gittermann 1997**
Gittermann MK, Fusch C, Gittermann AR, Regazzoni BM, Moessinger AC. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. *European Journal of Pediatrics* 1997;**156**:384–8.
- Greenough 2007**
Greenough A, Donn SM. Matching ventilatory support strategies to respiratory pathophysiology. *Clinics in Perinatology* 2007;**34**:35–53.
- Higgins 2003**
Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep; **6**;327(7414):557–60.
- Higgins 2011**
Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Ho 2002**
Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD002271]
- Horbar 1993**
Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601-1300 grams at birth. The Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 1993;**92**:191–6.
- Ikegami 1998**
Ikegami M, Wada K, Emerson GA, Rebello CM, Hernandez RE, Jobe AH. Effects of ventilation style on surfactant metabolism and treatment response in preterm lambs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;**157**:638–44.
- Jobe 1984**
Jobe A, Ikegami M, Jacobs H, Jones S. Surfactant and pulmonary blood flow distributions following treatment of premature lambs with natural surfactant. *Journal of Clinical Investigation* 1984;**73**:848–56.
- Jobe 1993**
Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *New England Journal of Medicine* 1993;**328**:861–8.
- Jobe 1998**
Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Human Development* 1998;**53**:81–94.
- Lindner 1999**
Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, Pohlandt F. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneous breathing or intubation?. *Pediatrics* 1999;**103**:961–7.
- Nilsson 1978**
Nilsson R, Grossman G, Robertson B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatric Research* 1978;**12**:249–55.
- Nowadzky 2009**
Nowadzky T, Pantoja A, Britton JR. Bubble continuous positive airway pressure, a potentially better practice, reduces the use of mechanical ventilation among very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2009;**123**:1534–40.
- Palta 2000**
Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Functional assessment of a multicenter very low birth-weight cohort at age 5 years. Newborn Lung Project. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2000; **154**:23–30.
- Pfister 2007**
Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD006180.pub2]
- Pfister 2009**
Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD006180.pub2]
- Possmayer 1990**
Possmayer F. The role of surfactant-associated proteins. *American Review of Respiratory Disease* 1990;**142**:749–52. [PubMed PMID: 2221577]
- Rider 1992**
Rider ED, Jobe AH, Ikegami M, Sun B. Different ventilation strategies alter surfactant responses in preterm rabbits. *Journal of Applied Physiology* 1992;**73**:2089–96.
- Roberts 2006**
Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2]
- Sahni 1998**
Sahni R, Wung JT. Continuous positive airway pressure (CPAP). *Indian Journal of Pediatrics* 1998;**65**:265–71.
- Schwartz 1994**
Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellogg RJ. Effect of surfactant on morbidity, mortality and resource use in newborn infants weighing 500-1500 gms. *New England Journal of Medicine* 1994;**330**:1476–80.

Schürch 1992

Schürch S, Possmayer F, Cheng S, Cockshutt AM. Pulmonary SP-A enhances adsorption and appears to induce surface sorting of lipid extract surfactant. *American Journal of Physiology* 1992;**263**:L210–8. [PubMed PMID: 1514646]

Seger 2009

Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD007836]

Seidner 1995

Seidner SR, Ikegami M, Yamada T, Rider ED, Castro R, Jobe AH. Decreased surfactant dose-response after delayed administration to preterm rabbits. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1995;**152**:113–20.

Sinkin 1998

Sinkin RA, Kramer BM, Merzbach JL, Myers GJ, Brooks JG, Palumbo DR, et al. School-age follow-up of prophylactic versus rescue surfactant trial: pulmonary, neurodevelopmental, and educational outcomes. *Pediatrics* 1998;**101**:E11.

Soll 1992

Soll RF, McQueen MC. Respiratory Distress Syndrome. *Sinclair J, Bracken M: Effective Care of the Newborn*. New York: Oxford University Press, 1992:325–58. [ISBN 0–19–261737–0]

Soll 2000

Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD001149; PubMed PMID:10796417]

Soll 2001

Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD000144]

Soll 2010

Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. [DOI: 10.1002/14651858.CD001079.pub2]

Stevens 2007

Stevens TR, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3; PubMed PMID: 17943779.]

Vaucher 1993

Vaucher YE, Harker L, Merritt TA, Hallman M, Gist K, Bejar R, et al. Outcome at twelve months of adjusted age in very low birth weight infants with lung immaturity: a randomized, placebo-controlled trial of human surfactant. *Journal of Pediatrics* 1993;**122**:126–32.

Wright 1997

Wright JL, Sun JP, Churg A. Site of methacholine reactivity in the peripheral airways: analysis using lung explants. *American Journal of Physiology* 1997;**272**:L68–72. [PubMed PMID: 9038904]

References to other published versions of this review**Soll 2001b**

Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD000510; PubMed PMID: 11405966]

* Indicates the major publication for the study

CHARACTERISTICS OF STUDIES

Characteristics of included studies [ordered by study ID]

Bevilacqua 1996

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: can't tell Stratification based on gestational age
Participants	Preterm infants Gestational age 24-30 weeks No major congenital anomaly
Interventions	Prophylactic Curosurf (200 mg/kg) within 10 minutes after birth vs. Curosurf treatment (200 mg/kg) for intubated infants with respiratory distress syndrome within 24 hours of age Second dose of Curosurf (200 mg/kg) was allowed in the prophylactic group if infant presented RDS requiring assisted ventilation within 24 hours of age
Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Reduction in RDS SECONDARY OUTCOME: Complications of Prematurity
Notes	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized multicenter trial Stratification based on gestational age
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Blinding of intervention: no Blinding of outcome measurement: an independent radiologist
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	

Bevilacqua 1996 (Continued)

Other bias	High risk	
------------	-----------	--

Bevilacqua 1997

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: can't tell Stratification based on gestational age
Participants	Preterm infants Gestational age 24-30 weeks No major congenital abnormality
Interventions	Prophylactic Curosurf (200 mg/kg) within 10 minutes after birth vs. Curosurf treatment (200 mg/kg) for intubated infants with respiratory distress syndrome within 24 hours of age. Second dose of Curosurf (200 mg/kg) was allowed in prophylactic group if infant presented RDS requiring assisted ventilation within 24 hours of age
Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Reduction in RDS SECONDARY OUTCOME: Complications of prematurity
Notes	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized multicenter trial Stratification based on gestational age
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	High risk	Blinding of intervention: no Blinding of outcome measurement: can't tell
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes

Dunn 1991

Methods	Randomized single center trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: no Stratification based on gestational age and exposure to antenatal steroids
Participants	Preterm infants Gestational age < 30 weeks No known congenital anomaly No ROM > 2 weeks No mature L/S ratio
Interventions	Prophylactic BLSE (75-100 mg) prior to first breath vs BLSE treatment (75-100 mg) for intubated infants with respiratory insufficiency less than 6 hours of age vs. control (no treatment) Up to 3 additional treatments allowed in either surfactant treatment group
Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Improvement in a/A ratio. SECONDARY OUTCOME: Ventilatory requirements Duration of ventilation Complications of prematurity
Notes	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized single center Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Stratification based on gestational age and exposure to antenatal steroids
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	High risk	Blinding of intervention: no Blinding of outcome measurement: no but measurements were done using hard methods
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	

Dunn 2011

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: can't tell Study stopped prematurely
Participants	Infants between 26 to 29 + 6 weeks gestation at birth No congenital malformations at birth
Interventions	Prophylactic surfactant followed by a period of assisted ventilation or intubation-surfactant treatment and rapid extubation to nasal CPAP or early stabilization in nasal CPAP
Outcomes	
Notes	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized multicenter trial
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	High risk	Blinding of intervention: no Blinding of outcome measurement: can't tell
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Complete follow-up: yes
Other bias	Unclear risk	Study stopped prematurely

Egberts 1993

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: can't tell
---------	---

Egberts 1993 (Continued)

Participants	Preterm infants 6-24 hours of age Gestational age 26-30 weeks No major congenital anomaly ROM < 3 weeks
Interventions	Prophylactic Curosurf (200 mg/kg) within 10 minutes after birth vs. Curosurf treatment (200 mg/kg) for intubated infants with moderate-severe RDS (supplemental oxygen equal to or greater than 60%) Second dose of Curosurf (200 mg/kg) was allowed in prophylactic group if infant required assisted ventilation and supplemental oxygen 60% or greater
Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Reduction in RDS SECONDARY OUTCOME: Requirement for ventilatory support. Complications of prematurity

Notes

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	High risk	Blinding of intervention: no Blinding of outcome measurement: can't tell
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes

Iarũ kova 1999

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes Blinding of intervention: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: can't tell
Participants	Very low weight preterm infants Gestational age < 32 weeks at birth No major congenital abnormality

Iarova 1999 (Continued)

Interventions	Prophylactic Curosurf (200 mg/kg) Rescue Curosurf treatment (200 mg/kg) if indicated.
Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Respiratory distress syndrome SECONDARY OUTCOME: Incidence of bronchopulmonary dysplasia and Intraventricular hemorrhage; duration of ventilation; duration of oxygen supplement
Notes	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomized controlled trial
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Unclear risk	Blinding of interventions: not reported Blinding of outcome measurement: not reported
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes
Other bias	Low risk	

Kattwinkel 1993

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: can't tell
Participants	Preterm infants Gestational age 29-32 weeks Excluded if noted to have: Congenital malformation, congenital sepsis, perinatal asphyxia, judged too mature
Interventions	Prophylactic calf lung surfactant extract (CLSE) (150 mg) within 5 minutes after birth vs. CLSE treatment (150 mg) in infants with mild RDS (compatible radiograph, greater than 30% supplemental oxygen) Re-treatment of either group was allowed if infant reached criteria for severe RDS (MAP 10 cmH ₂ O or greater, supplemental oxygen 60% or greater)

Kattwinkel 1993 (Continued)

Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Development of moderate RDS SECONDARY OUTCOME: Complications of prematurity	
Notes		
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized multicenter trial
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	High risk	Blinding of intervention: no Blinding of outcome measurement: not but the outcome measurement are not likely to be influenced by lack of blinding
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes

Kendig 1991

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: no
Participants	Preterm infants Gestational age < 30 weeks No lethal congenital anomaly
Interventions	Prophylactic CLSE (90 mg) prior to first breath vs. CLSE treatment (90 mg) in intubated infants with RDS requiring greater than 40% supplemental oxygen or MAP greater than 7 cmH ₂ O Retreatment of either group was allowed at 12 hours if infant remained on assisted ventilation, requiring greater than 40% supplemental oxygen or MAP greater than 7 cmH ₂ O
Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Mortality SECONDARY OUTCOME: Severity of RDS

Kendig 1991 (Continued)

	Complications of prematurity	
Notes		
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized multicenter trial
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	High risk	Blinding of intervention: no Blinding of outcome measurement: no
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes

Merritt 1991

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: yes Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: yes Stratification based on gestational age Separate randomization schedules for multiple births
Participants	Preterm infants Gestational age 24-29 weeks No congenital malformation No mature L/S ratio ROM < 3 weeks
Interventions	Prophylactic human amniotic fluid extract (70 mg/kg) immediately post intubation/ minimal ventilation vs. treatment with human amniotic fluid extract (70 mg/kg) in intubated infants with RDS requiring greater than 50% supplemental oxygen and MAP of 7 cmH ₂ O or greater prior to 12 hours of age vs. control treatment
Outcomes	
Notes	
Risk of bias	

Merritt 1991 (Continued)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomized multicenter trial Variation of the biased-coin method Stratification based on gestational age Separate randomization schedules for multiple births
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Blinding of intervention: yes Blinding of outcome measurement: yes
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes

SUPPORT 2010

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of intervention: yes Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: yes Stratification based on gestational age Separate randomization schedules for multiple births	
Participants	Preterm infants Gestational age 24-27.6 weeks No congenital malformation	
Interventions	Prophylactic surfactant given within the first 60 minutes after birth followed by conventional ventilation in NICU vs selective surfactant. All infants received CPAP at birth	
Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Death or BPD (physiological definition) SECONDARY OUTCOMES: Need of mechanical ventilation, air leak, pneumothorax, necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus, severe intraventricular hemorrhage, severe ROP	
Notes		
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement

SUPPORT 2010 (Continued)

Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized multicenter trial Randomization stratified by age (24-25 + 6 weeks; 26-27 + 6 weeks) and center
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Double sealed envelopes
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All randomized infants were analyzed in intention-to-treat analysis

Walti 1995

Methods	Randomized multicenter trial Blinding of randomization: yes (sealed envelopes) Blinding of interventions: no Complete follow-up: yes Blinding of outcome measurement: no	
Participants	Preterm infants 3-18 hours of age Gestational Age 25-31 weeks No congenital anomaly ROM < 3 weeks	
Interventions	Prophylactic Curosurf (100 mg/kg) within 15 min after birth vs. Curosurf treatment (100 mg/kg) in intubated infants with moderate respiratory distress syndrome (PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg on assisted ventilation with MAP > 8 cmH ₂ O) Retreatment of either group was allowed with up to 3 doses of Curosurf (100 mg/kg) within 48 hours if above criteria met	
Outcomes	PRIMARY OUTCOME: Survival without BPD at 28 days after birth SECONDARY OUTCOME: Radiographic evidence of RDS Immediate respiratory course Complications of prematurity	
Notes		

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomized multicenter trial
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinding of randomization: yes (sealed envelopes)

Walti 1995 (Continued)

Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	High risk	Blinding of interventions: no Blinding of outcome measurement: no
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Complete follow-up: yes

a/A ratio: arterial/alveolar oxygen tension ratio

BLSE: bovine lung surfactant extract

BPD: bronchopulmonary dysplasia

CLSE: calf lung surfactant extract

CPAP: continuous positive airway pressure

L/S ratio: lecithin-sphingomyelin ratio

MAP: mean airway pressure

NICU: neonatal intensive care unit

RDS: respiratory distress syndrome

ROM: rupture of membranes

ROP: retinopathy of prematurity

Characteristics of excluded studies [ordered by study ID]

Study	Reason for exclusion
Lefort 2003	Excluded from this review because the treatment group received surfactant as “very early surfactant” once first RDS signs appears instead of prophylactic administration of surfactant
Morley 2008	Excluded from this review because the trial did not give “prophylactic” treatment to all infants in a high risk group, but selected those infants who neither needed acute resuscitation or had no signs of respiratory distress. In the remaining infants, surfactant treatment was not mandated and followed local protocols
Rojas 2009	Excluded from this review because the treatment group received surfactant as “very early surfactant” once first RDS signs appears instead of prophylactic administration of surfactant
Sandri 2010	Excluded because of the comparison, the control group received “early surfactant” soon after treatment failure on CPAP instead of selective, according with definitions of interventions used in this review

CPAP: continuous positive airway pressure

RDS: respiratory distress syndrome

DATA AND ANALYSES

Comparison 1. Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Neonatal mortality	10	4507	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.76, 1.04]
1.1 Studies without routine application of CPAP	8	2761	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.69 [0.56, 0.85]
1.2 Studies with routine application of CPAP	2	1746	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.24 [0.97, 1.58]
2 Mortality at 36 weeks PMA or prior to hospital discharge	5	1458	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.79 [0.63, 1.00]
2.1 Studies without routine application of CPAP	4	1030	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.72 [0.56, 0.93]
2.2 Studies with routine application of CPAP	1	428	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.76 [0.79, 3.94]
3 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age)	10	3191	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.02 [0.91, 1.14]
3.1 Studies without routine application of CPAP	9	2789	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.95 [0.81, 1.11]
3.2 Studies with routine application of CPAP	1	402	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.16 [0.99, 1.36]
4 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age	8	3033	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.81, 0.98]
4.1 Studies without routine application of CPAP	7	2613	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.82 [0.73, 0.92]
4.2 Studies with routine application of CPAP	1	420	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.12 [0.96, 1.31]
5 Chronic lung disease	6	2070	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.13 [1.00, 1.28]
5.1 Studies without routine application of CPAP	4	558	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.30 [0.77, 2.17]
5.2 Studies with routine application of CPAP	2	1512	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.12 [0.99, 1.26]
6 Chronic lung disease or death	3	1866	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.13 [1.02, 1.25]
6.1 Studies without routine application of CPAP	1	122	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.29 [0.67, 2.49]
6.2 Studies with routine application of CPAP	2	1744	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.12 [1.02, 1.24]
7 Any air leak syndromes (including pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum)	9	4076	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.86 [0.71, 1.04]
7.1 Studies without routine application of CPAP	8	2760	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.79 [0.63, 0.98]

7.2 Studies with routine application of CPAP	1	1316	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.08 [0.73, 1.60]
8 Pneumothorax	8	3094	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.76 [0.56, 1.04]
8.1 Studies without routine application of CPAP	7	2663	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.75 [0.53, 1.05]
8.2 Studies with routine application of CPAP	1	431	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.39, 2.01]
9 Pulmonary interstitial emphysema	6	2185	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.73 [0.53, 1.02]
9.1 Studies without routine application of CPAP	6	2185	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.73 [0.53, 1.02]
10 Any pulmonary hemorrhage	4	2023	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.05 [0.49, 2.22]
10.1 Studies without routine application of CPAP	3	1592	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.73 [0.28, 1.87]
10.2 Studies with routine application of CPAP	1	431	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.12 [0.54, 8.39]
11 Patent ductus arteriosus	8	3093	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.98 [0.89, 1.08]
11.1 Studies without routine application of CPAP	7	2663	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.98 [0.88, 1.10]
11.2 Studies with routine application of CPAP	1	430	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.97 [0.79, 1.20]
12 Sepsis	6	2438	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.83 [0.64, 1.08]
12.1 Studies without routine application of CPAP	5	2013	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.68 [0.51, 0.92]
12.2 Studies with routine application of CPAP	1	425	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.70 [0.96, 3.03]
13 Necrotizing enterocolitis	8	4237	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.90 [0.73, 1.10]
13.1 Studies without routine application of CPAP	6	2516	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.05 [0.76, 1.44]
13.2 Studies with routine application of CPAP	2	1721	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.79 [0.60, 1.04]
14 Intraventricular hemorrhage (in infants receiving cranial ultrasound)	10	3105	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.91 [0.82, 1.00]
14.1 Studies without routine application of CPAP	9	2684	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.89 [0.81, 0.99]
14.2 Studies with routine application of CPAP	1	421	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.05 [0.73, 1.50]
15 Severe intraventricular hemorrhage	10	4347	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.87 [0.74, 1.04]
15.1 Studies without routine application of CPAP	8	2656	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.87 [0.70, 1.08]
15.2 Studies with routine application of CPAP	2	1691	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.88 [0.67, 1.16]
16 Retinopathy of prematurity (in infants screened)	7	3401	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.01 [0.85, 1.20]
16.1 Studies without routine application of CPAP	5	2042	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.34 [0.92, 1.94]
16.2 Studies with routine application of CPAP	2	1359	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.91 [0.75, 1.11]

17 Retinopathy of prematurity, Stage 2 or more	5	2738	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.97 [0.73, 1.28]
17.1 Studies without routine application of CPAP	3	1379	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.97 [0.46, 2.04]
17.2 Studies without routine application of CPAP	2	1359	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.97 [0.72, 1.30]
18 Periventricular Leukomalacia	5	2000	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.23 [0.75, 2.01]
18.1 Studies without routine application of CPAP	4	1604	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.29 [0.76, 2.16]
18.2 Studies with routine application of CPAP	1	396	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.72 [0.12, 4.28]

Comparison 2. Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Neonatal mortality	9	3259	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.91 [0.78, 1.07]
1.1 Studies without routine application of CPAP	7	1513	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.71 [0.58, 0.88]
1.2 Studies with routine application of CPAP	2	1746	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.24 [0.97, 1.58]
2 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age)	8	1915	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.07 [0.95, 1.21]
2.1 Studies without routine application of CPAP	7	1513	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.02 [0.87, 1.20]
2.2 Studies with routine application of CPAP	1	402	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.16 [0.99, 1.36]
3 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age	7	1785	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.93 [0.85, 1.02]
3.1 Studies without routine application of CPAP	6	1365	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.86 [0.76, 0.97]
3.2 Studies with routine application of CPAP	1	420	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.12 [0.96, 1.31]
4 Chronic lung disease	6	2070	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.13 [1.00, 1.28]
4.1 Studies without routine application of CPAP	4	558	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.30 [0.77, 2.17]
4.2 Studies with routine application of CPAP	2	1512	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.12 [0.99, 1.26]
5 Chronic lung disease or death	3	1866	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.13 [1.02, 1.25]
5.1 Studies without routine application of CPAP	1	122	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.29 [0.67, 2.49]
5.2 Studies with routine application of CPAP	2	1744	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.12 [1.02, 1.24]

Comparison 3. Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids

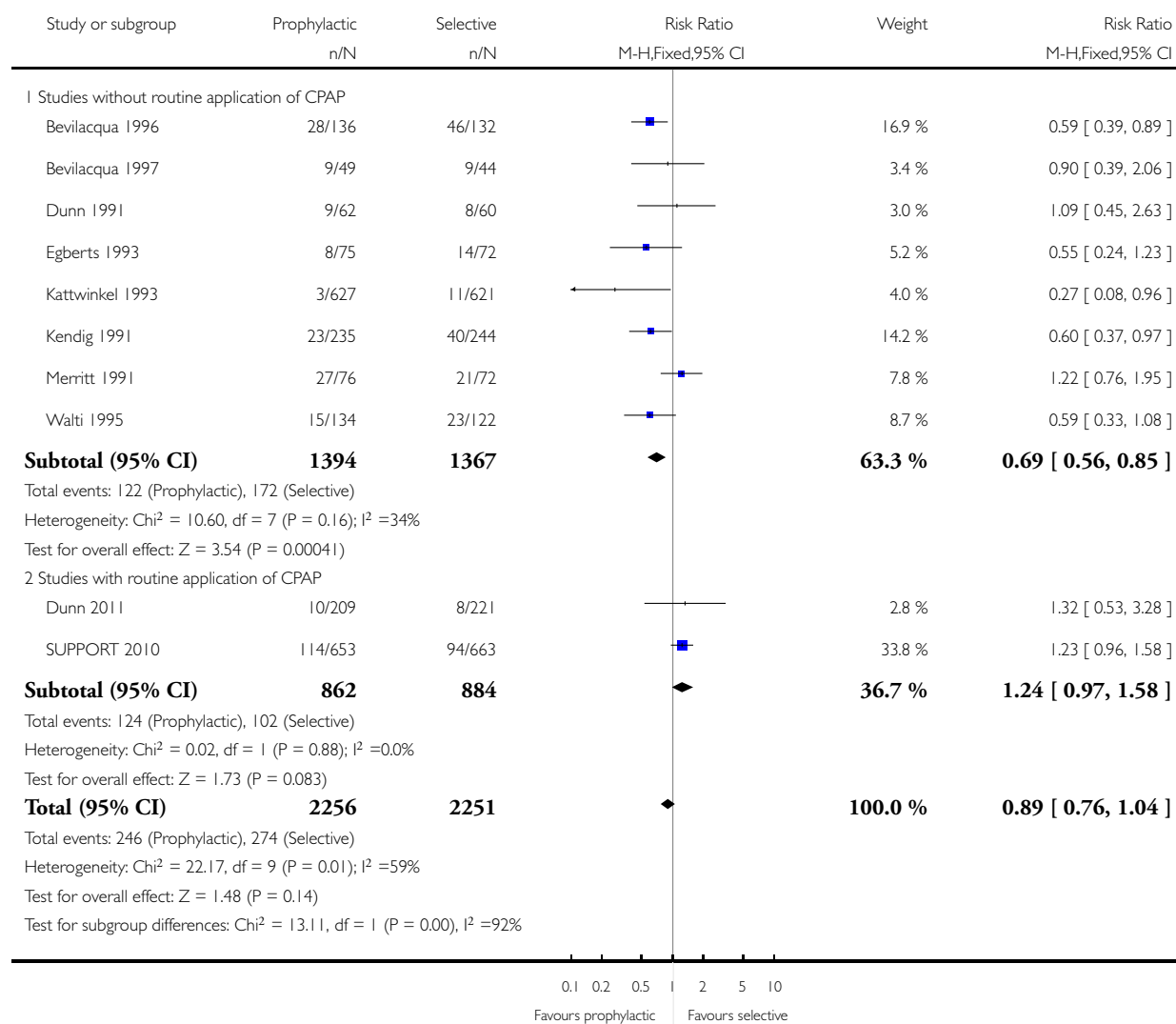
Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Neonatal mortality	3	1868	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.23 [0.97, 1.55]
1.1 Studies without routine application of CPAP	1	122	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.09 [0.45, 2.63]
1.2 Studies with routine application of CPAP	2	1746	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.24 [0.97, 1.58]
2 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age)	2	528	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.23 [1.06, 1.43]
2.1 Studies without routine application of CPAP	1	108	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.14 [1.32, 3.49]
2.2 Studies with routine application of CPAP	1	420	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.12 [0.96, 1.31]
3 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age	2	552	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.54 [1.09, 2.18]
3.1 Studies without routine application of CPAP	1	122	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.61 [1.12, 2.31]
3.2 Studies with routine application of CPAP	1	430	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.32 [0.53, 3.28]
4 Chronic lung disease	3	1642	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.11 [0.98, 1.26]
4.1 Studies without routine application of CPAP	1	106	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.75 [0.54, 5.63]
4.2 Studies with routine application of CPAP	2	1536	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.10 [0.97, 1.25]
5 Chronic lung disease or death	3	1868	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.24 [0.99, 1.56]
5.1 Studies without routine application of CPAP	1	122	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.29 [0.67, 2.49]
5.2 Studies with routine application of CPAP	2	1746	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.24 [0.97, 1.58]

Analysis 1.1. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 1 Neonatal mortality.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 1 Neonatal mortality

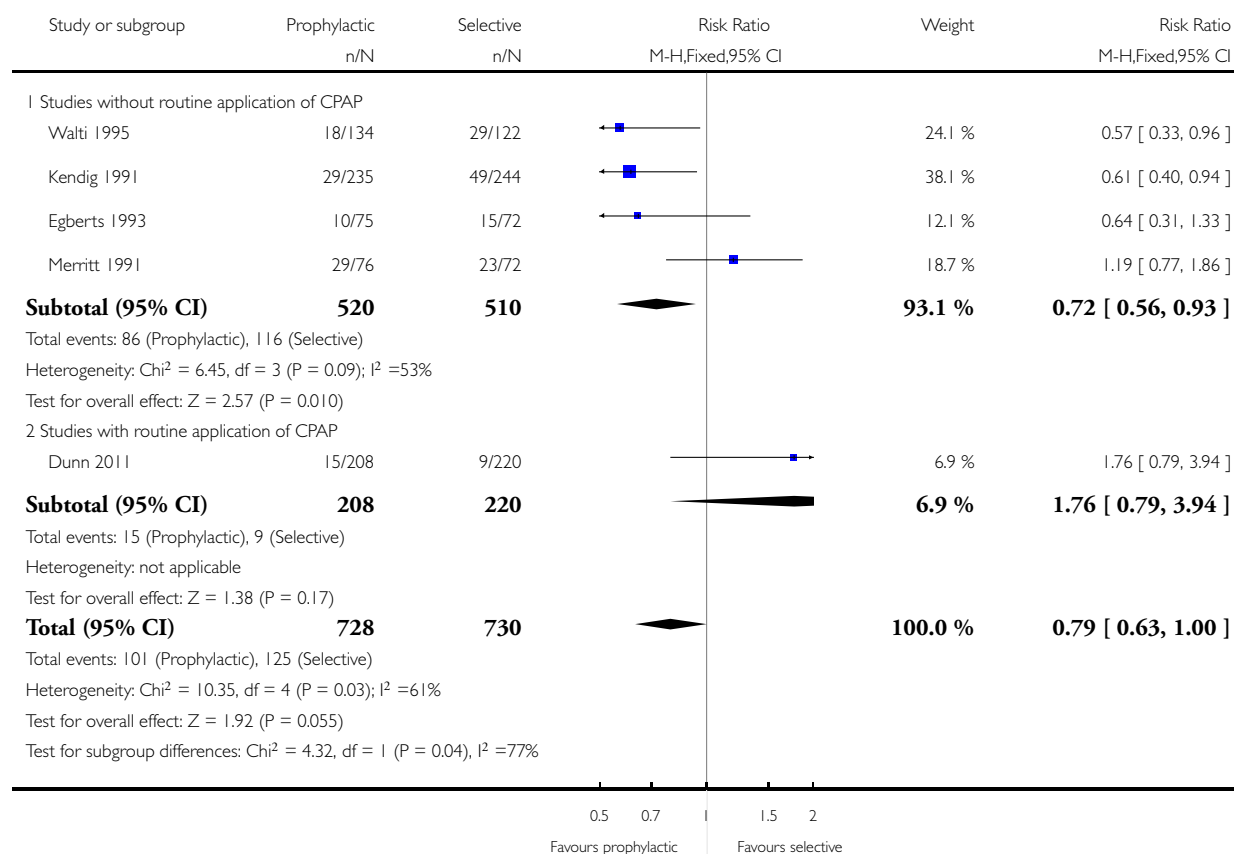


Analysis 1.2. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 2 Mortality at 36 weeks PMA or prior to hospital discharge.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 2 Mortality at 36 weeks PMA or prior to hospital discharge

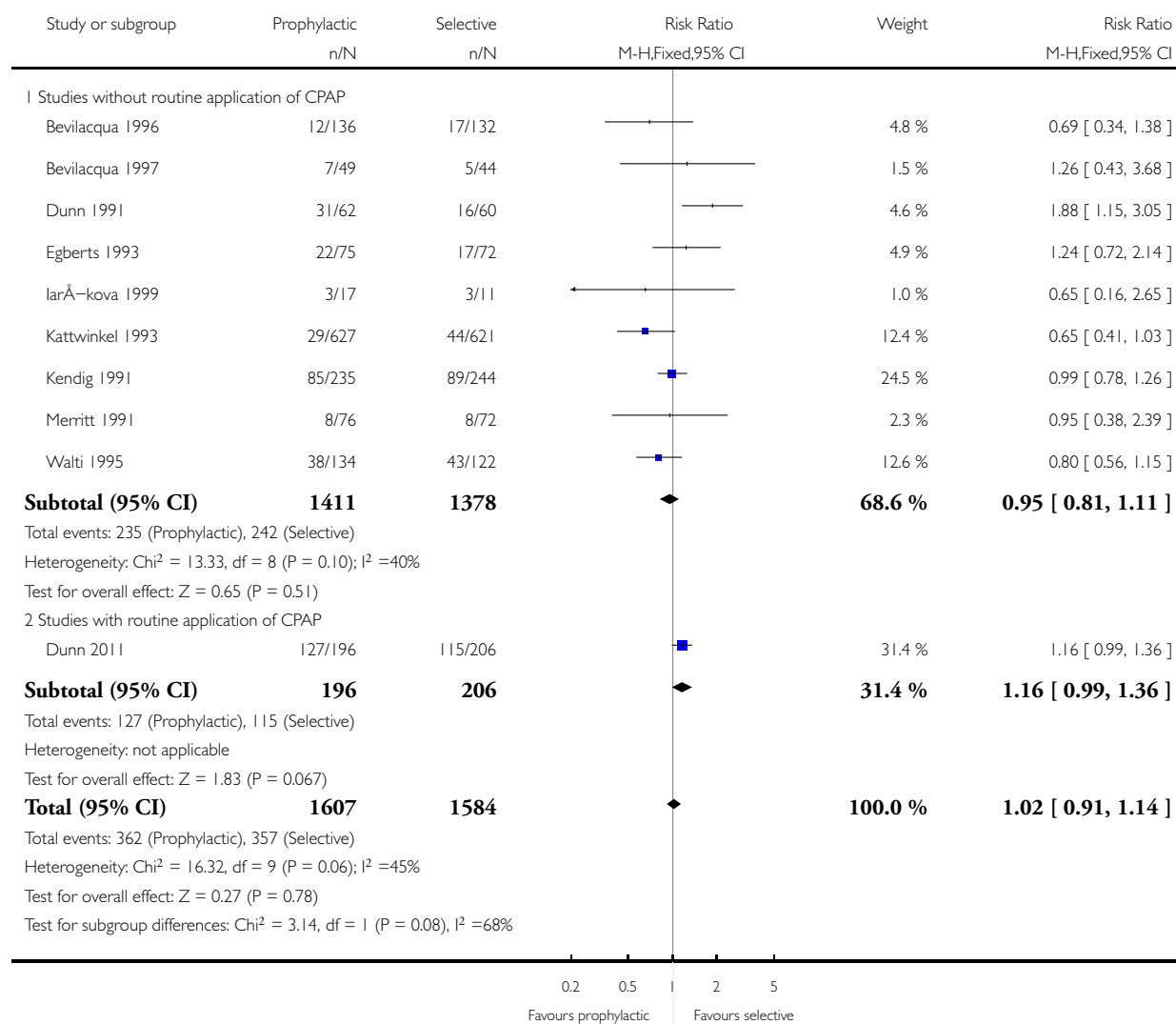


Analysis 1.3. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 3 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age).

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 3 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age)

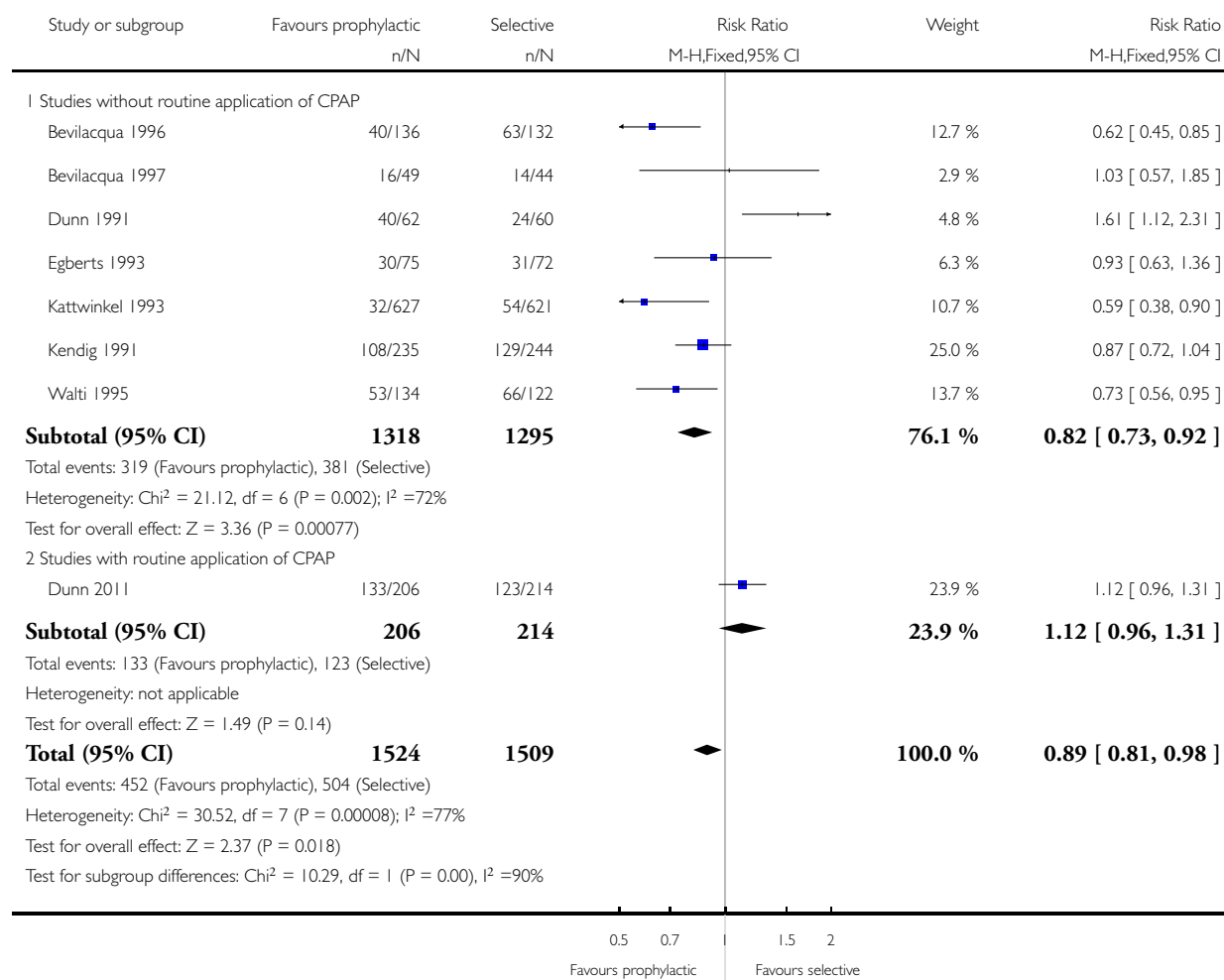


Analysis 1.4. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 4 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 4 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age

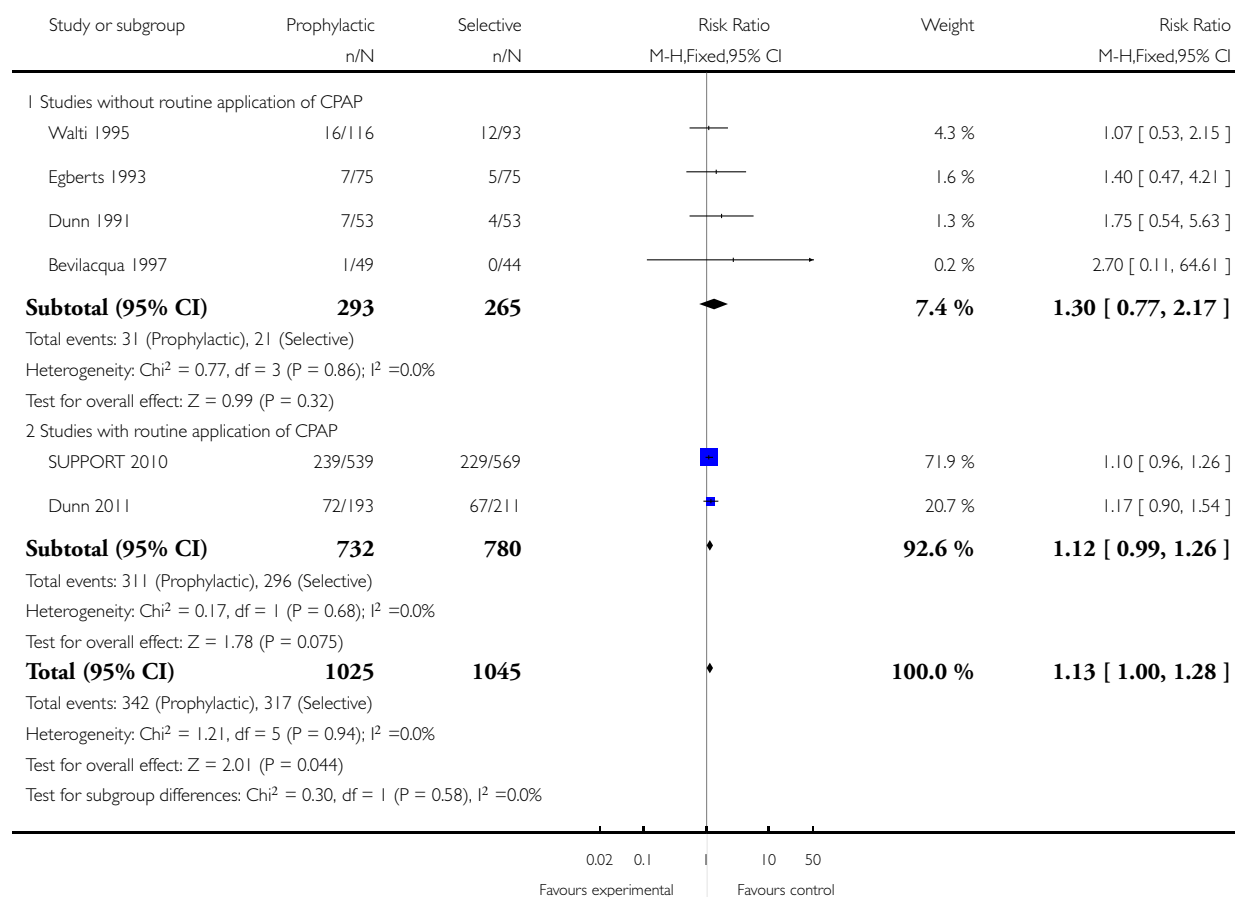


Analysis 1.5. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 5 Chronic lung disease.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 5 Chronic lung disease

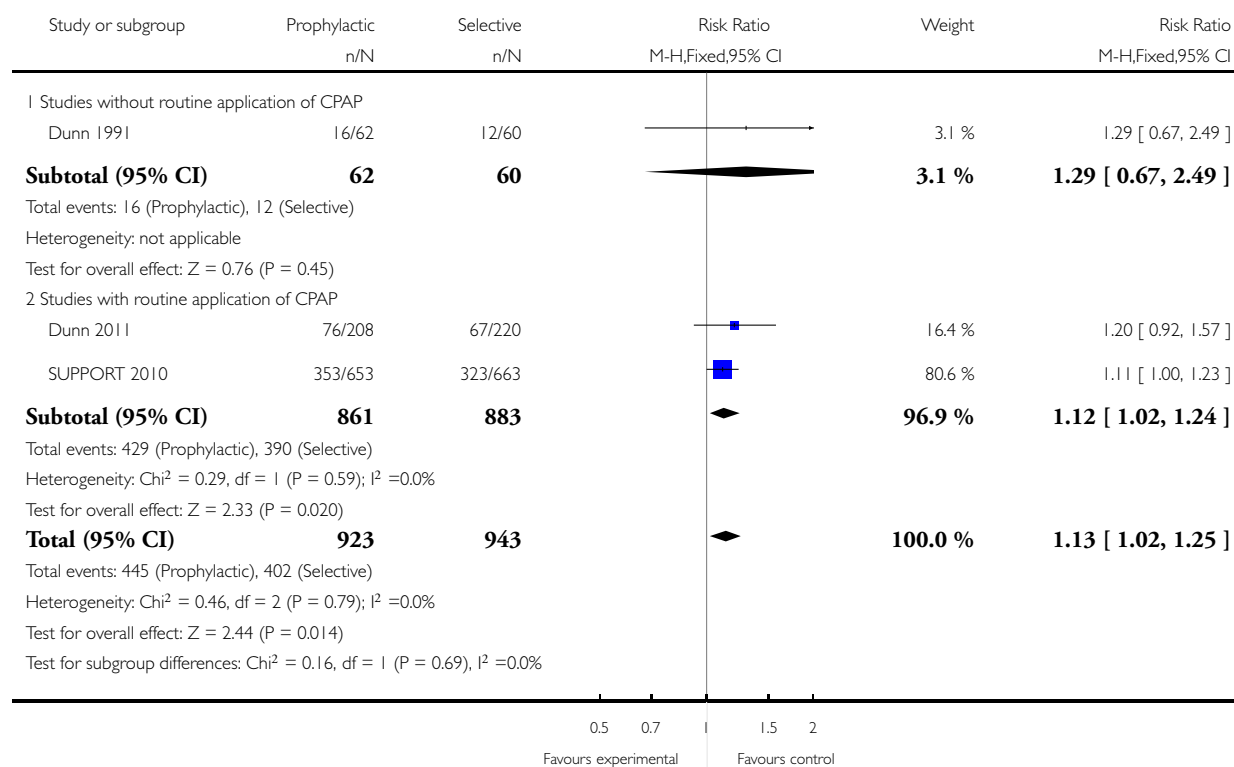


Analysis 1.6. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 6 Chronic lung disease or death.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 6 Chronic lung disease or death

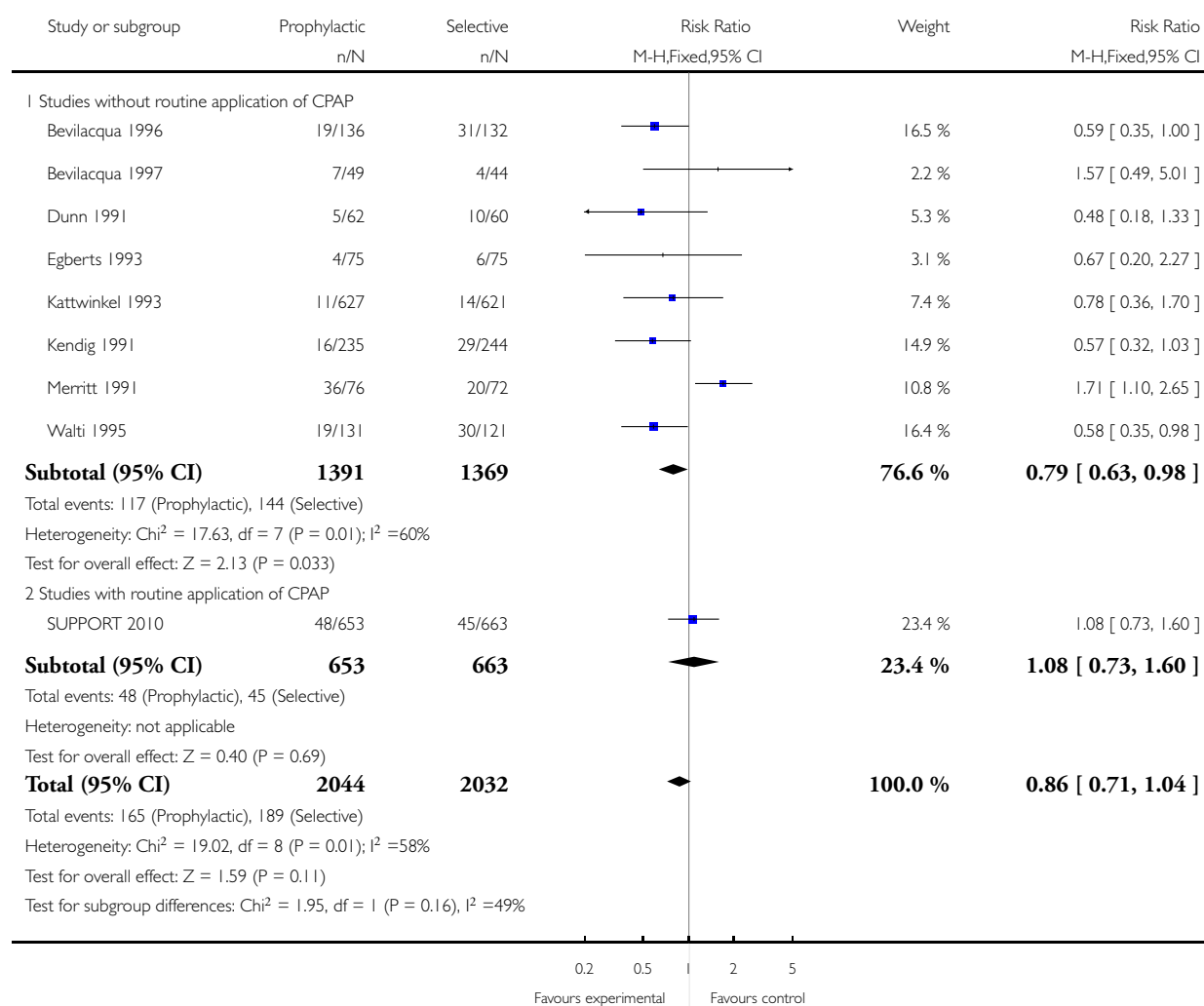


Analysis 1.7. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 7 Any air leak syndromes (including pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum).

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 7 Any air leak syndromes (including pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum)

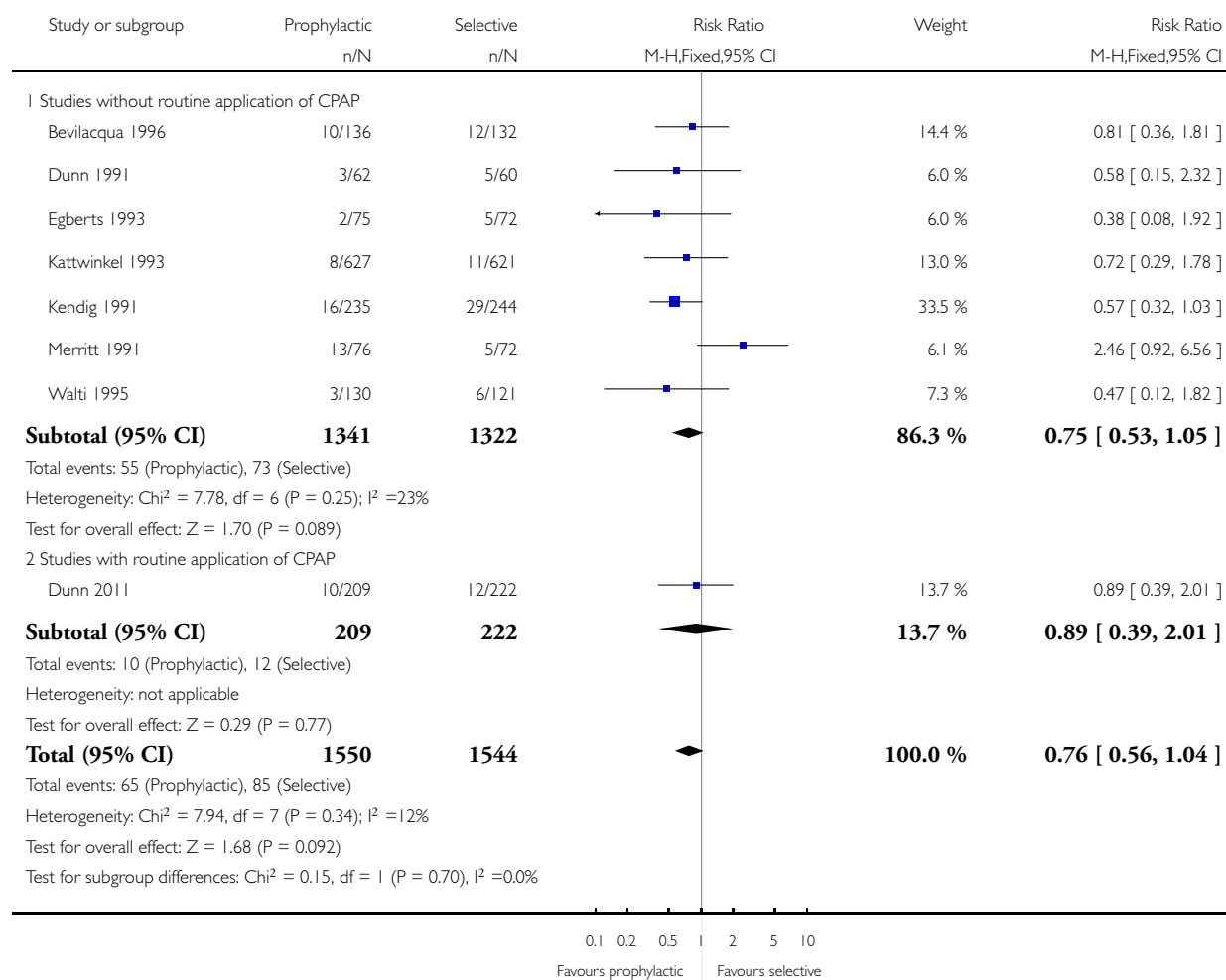


Analysis 1.8. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 8 Pneumothorax.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 8 Pneumothorax

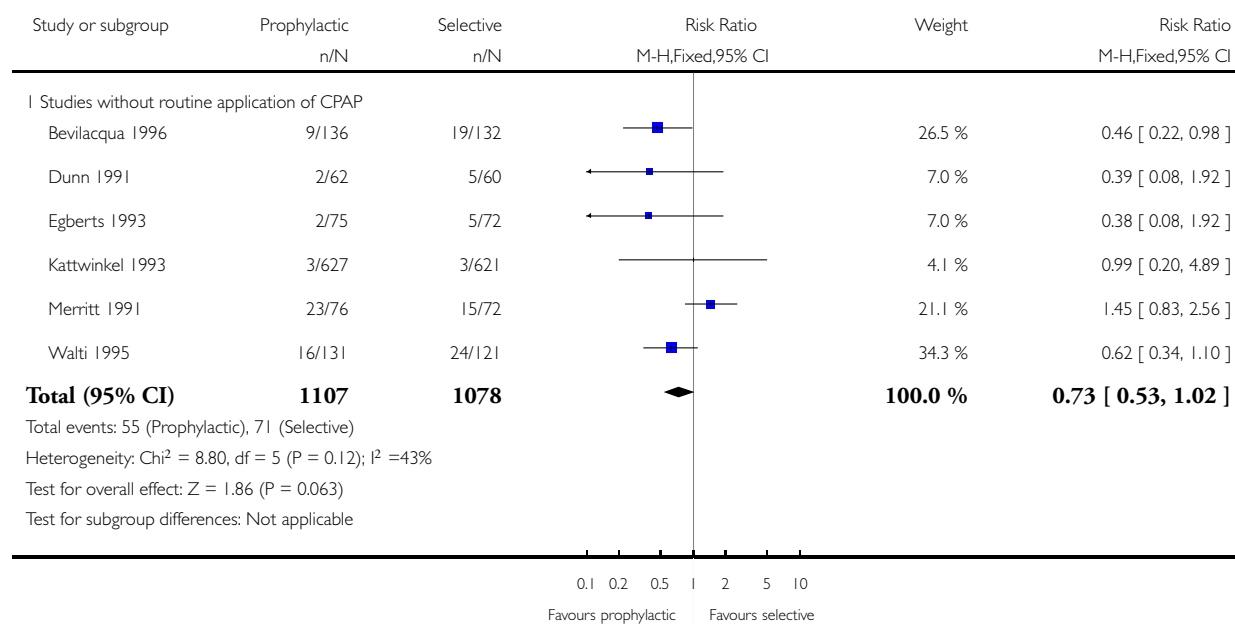


Analysis 1.9. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 9 Pulmonary interstitial emphysema.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 9 Pulmonary interstitial emphysema

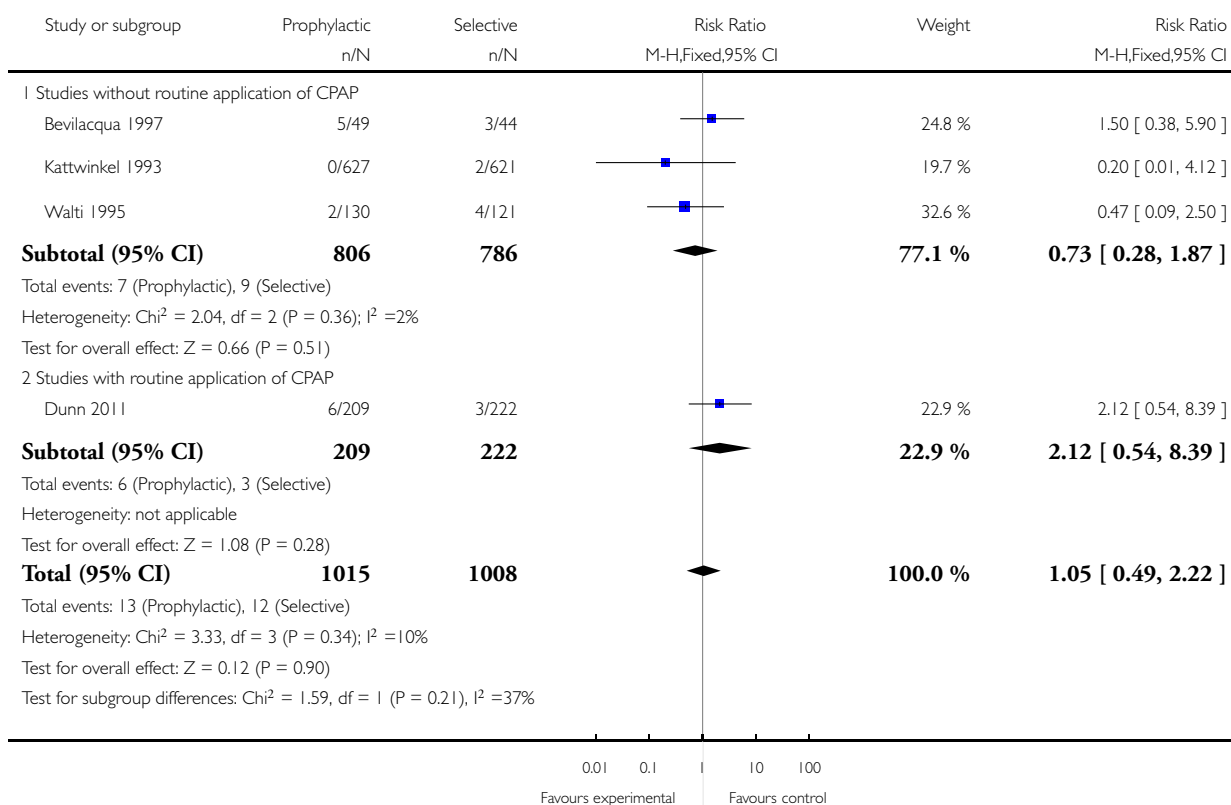


Analysis 1.10. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 10 Any pulmonary hemorrhage.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 10 Any pulmonary hemorrhage

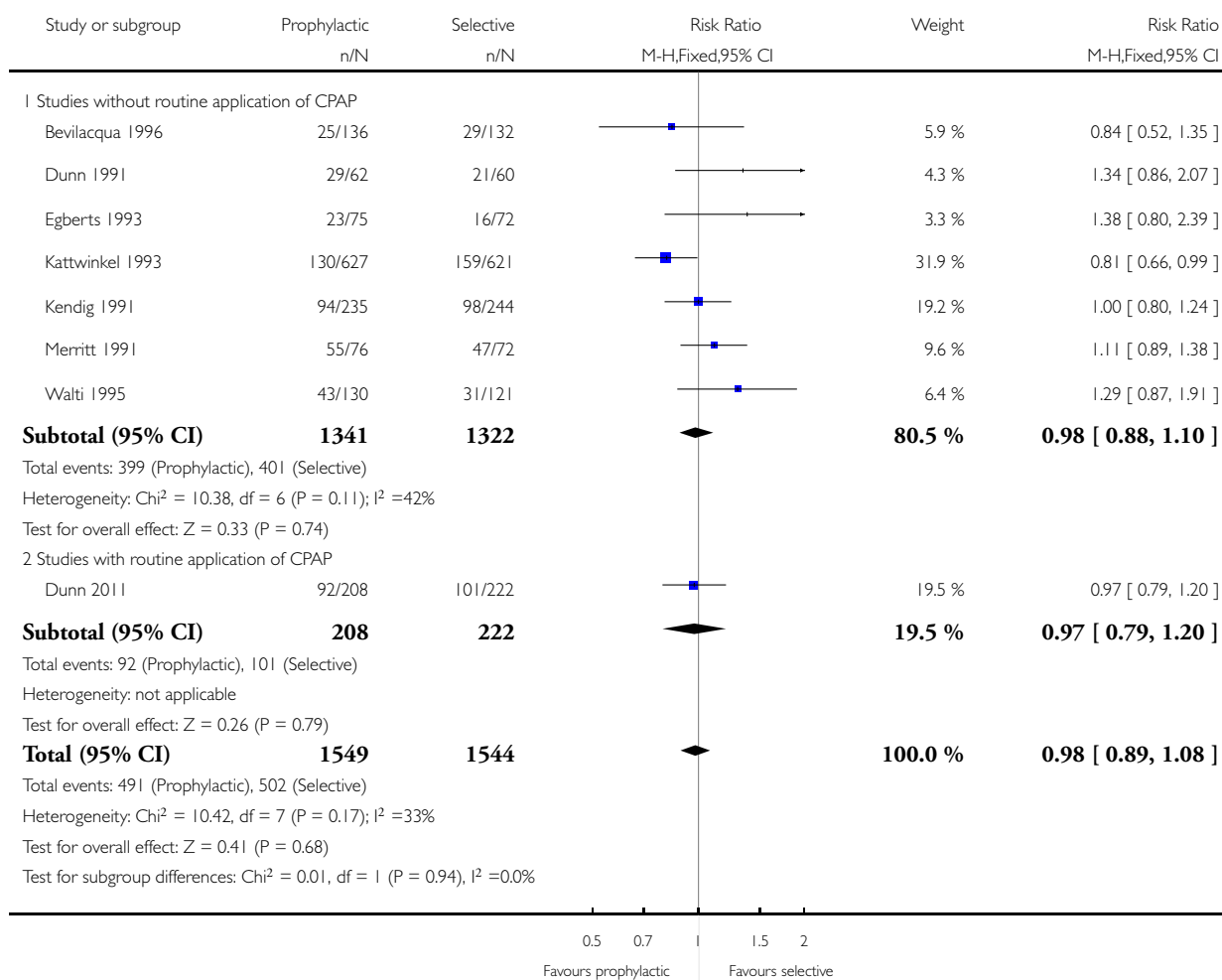


Analysis 1.11. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 11 Patent ductus arteriosus.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 11 Patent ductus arteriosus

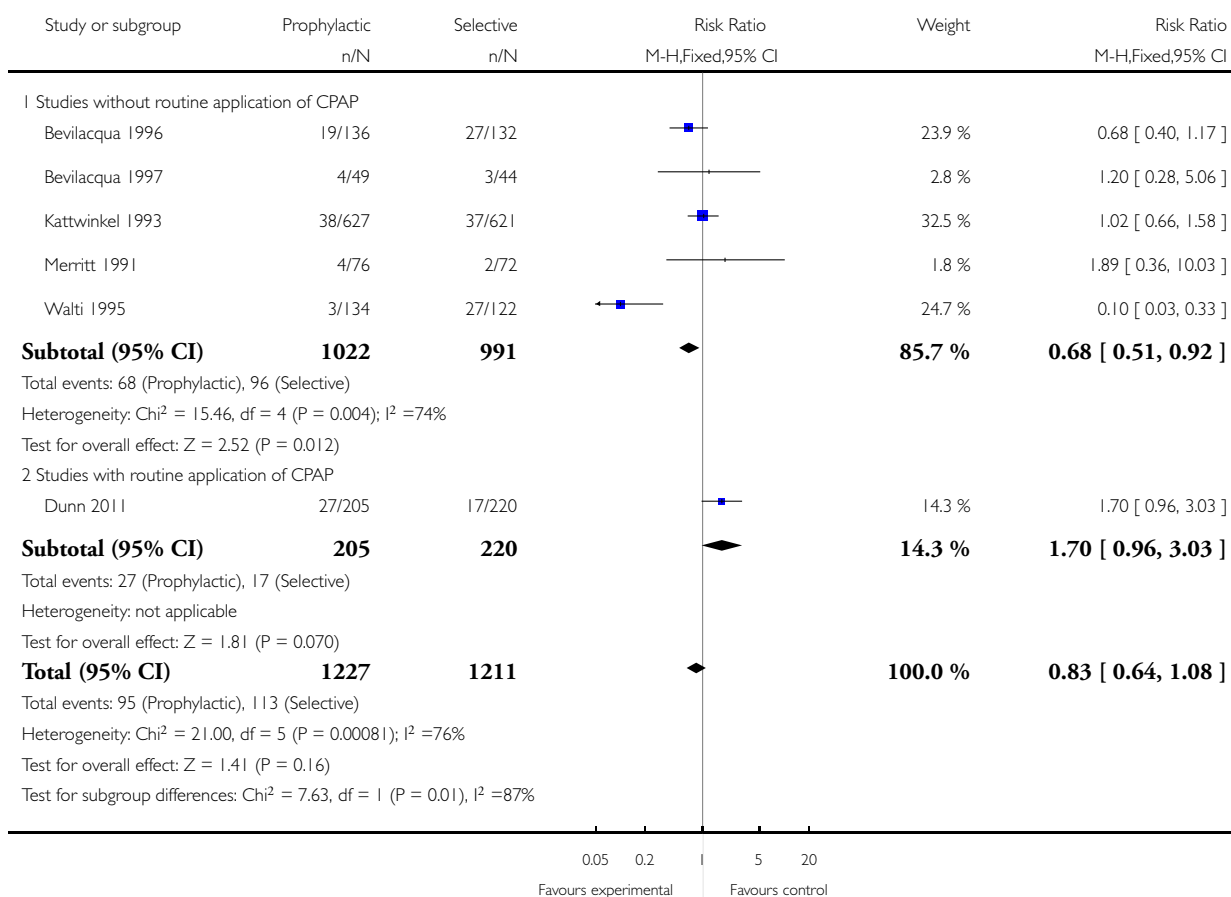


Analysis 1.12. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 12 Sepsis.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 12 Sepsis

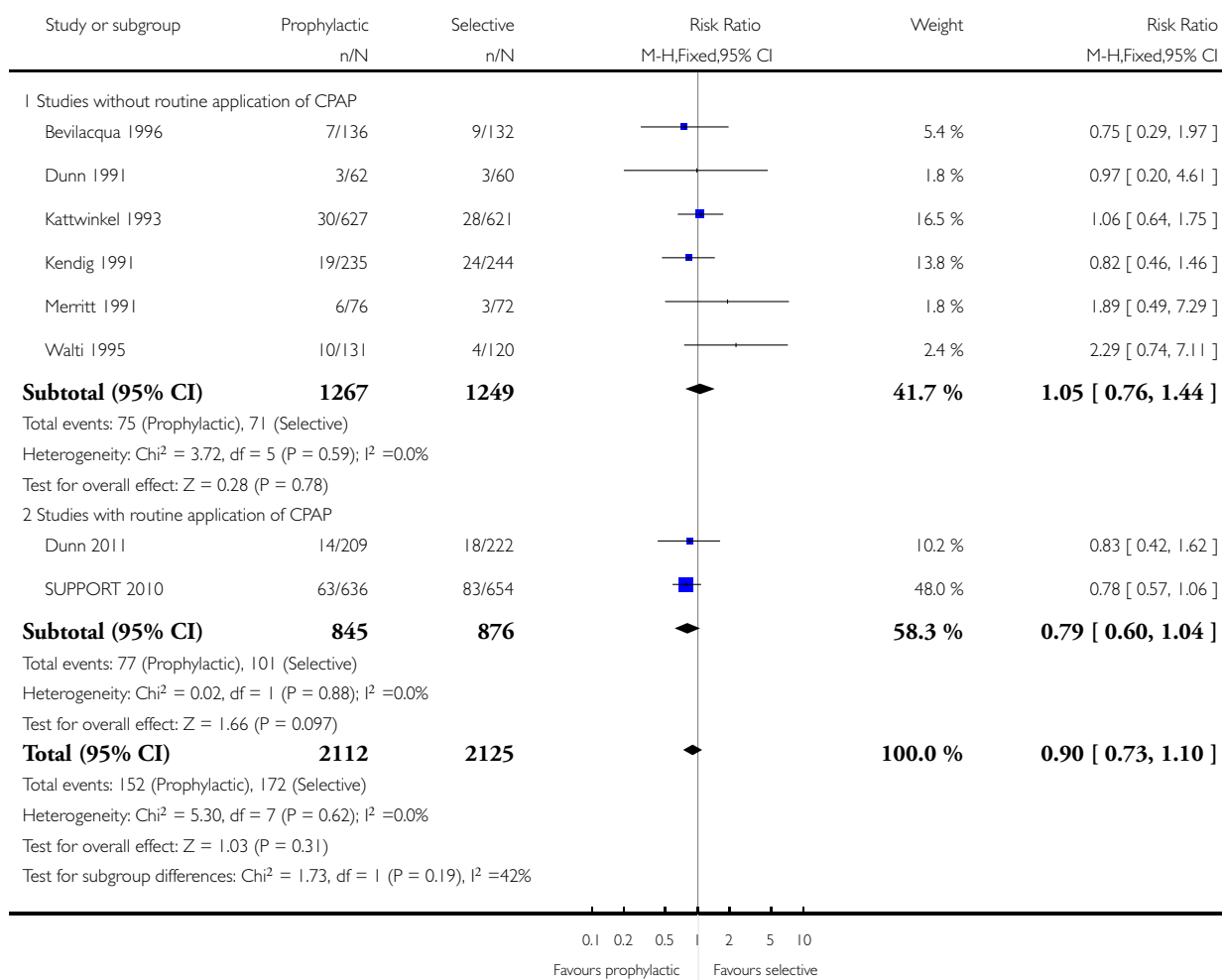


Analysis 1.13. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 13 Necrotizing enterocolitis.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 13 Necrotizing enterocolitis

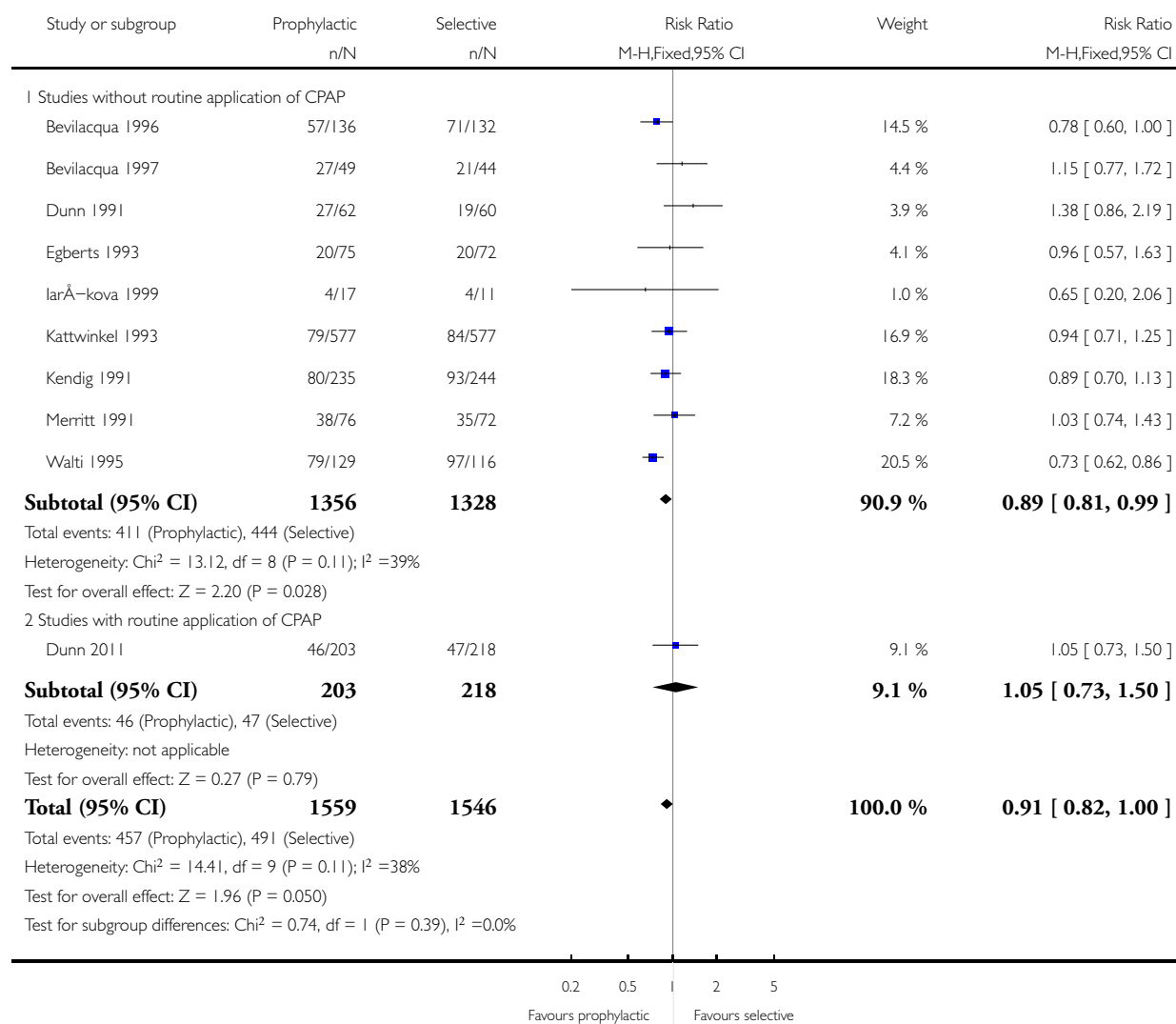


Analysis 1.14. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 14 Intraventricular hemorrhage (in infants receiving cranial ultrasound).

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 14 Intraventricular hemorrhage (in infants receiving cranial ultrasound)

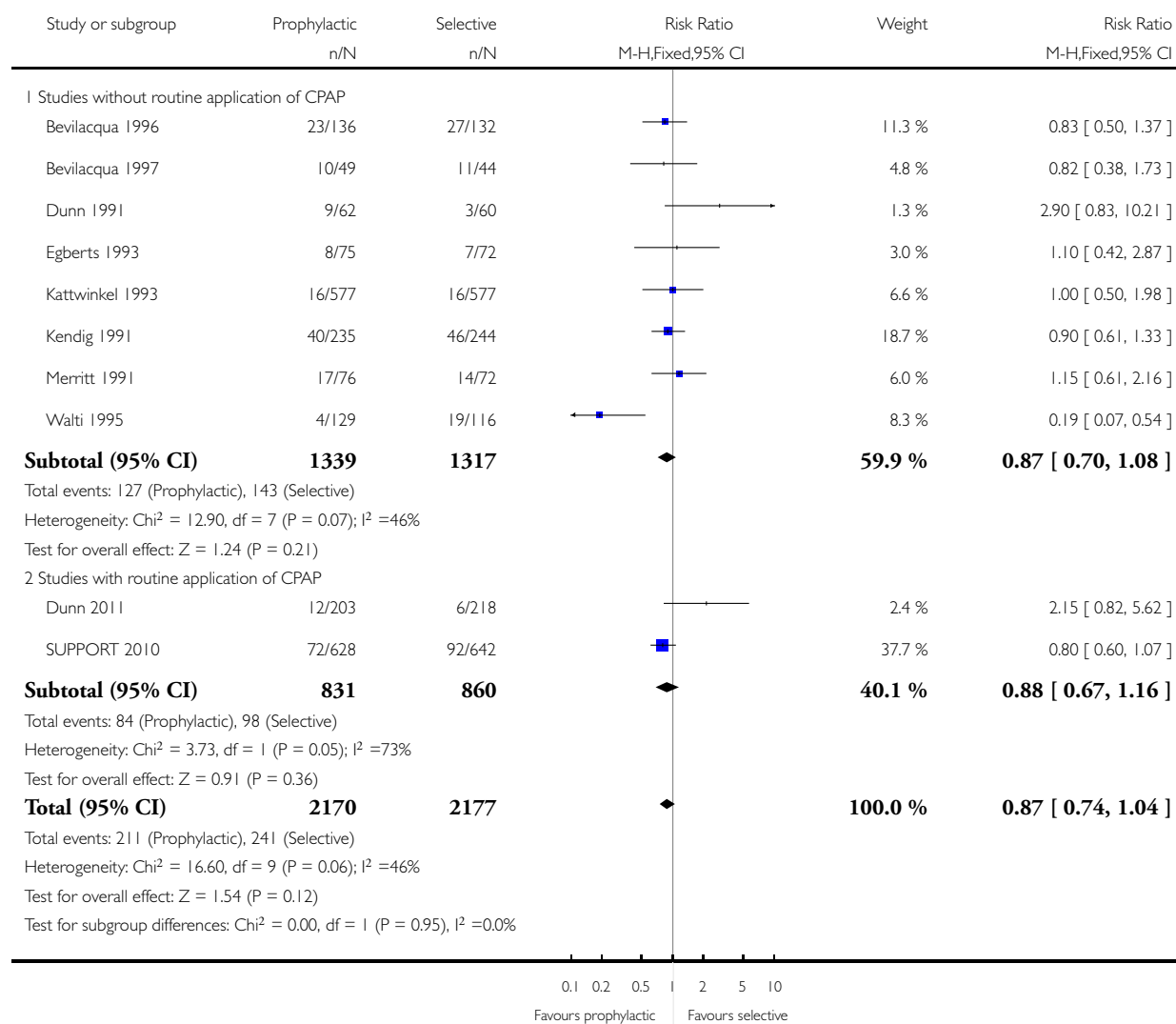


Analysis 1.15. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 15 Severe intraventricular hemorrhage.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 15 Severe intraventricular hemorrhage

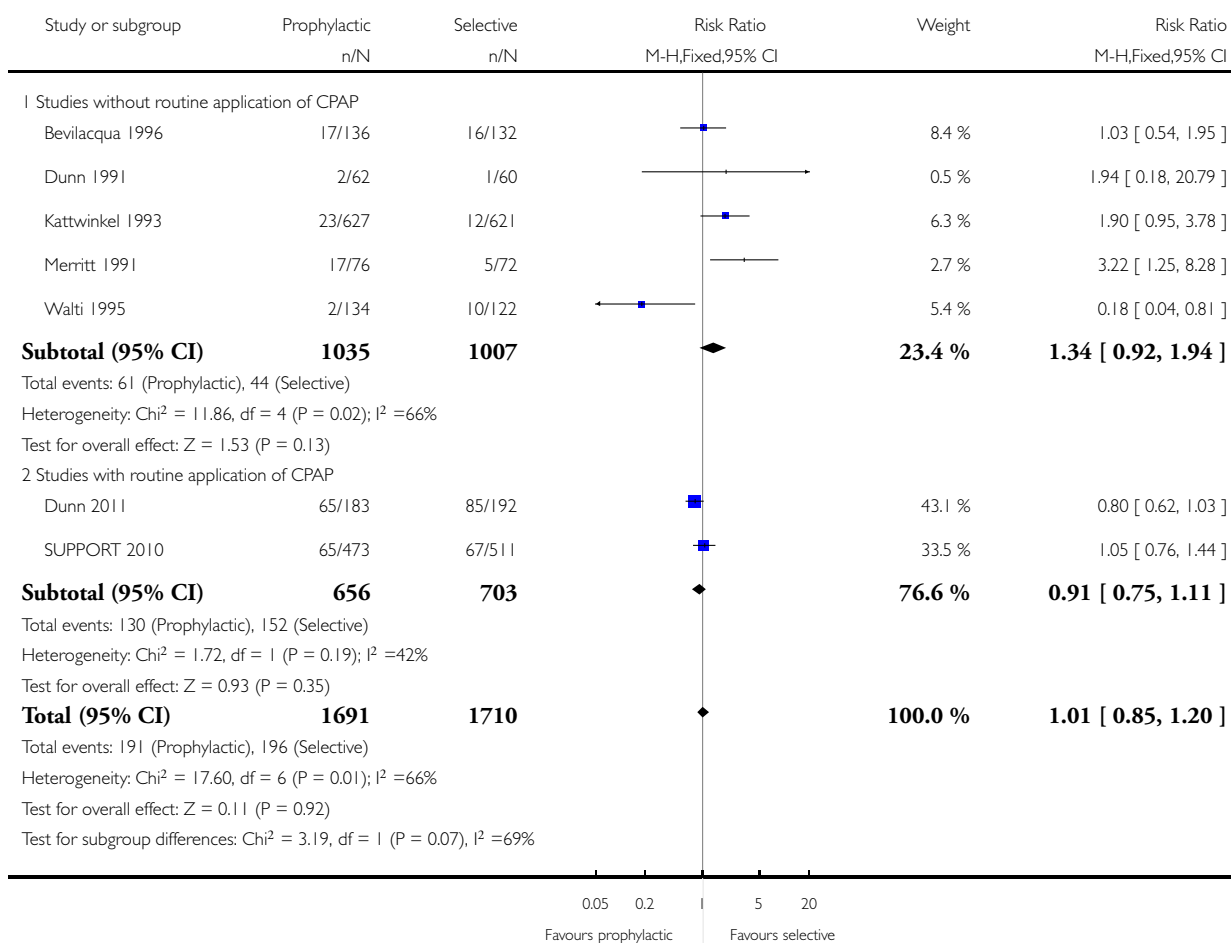


Analysis 1.16. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 16 Retinopathy of prematurity (in infants screened).

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 16 Retinopathy of prematurity (in infants screened)

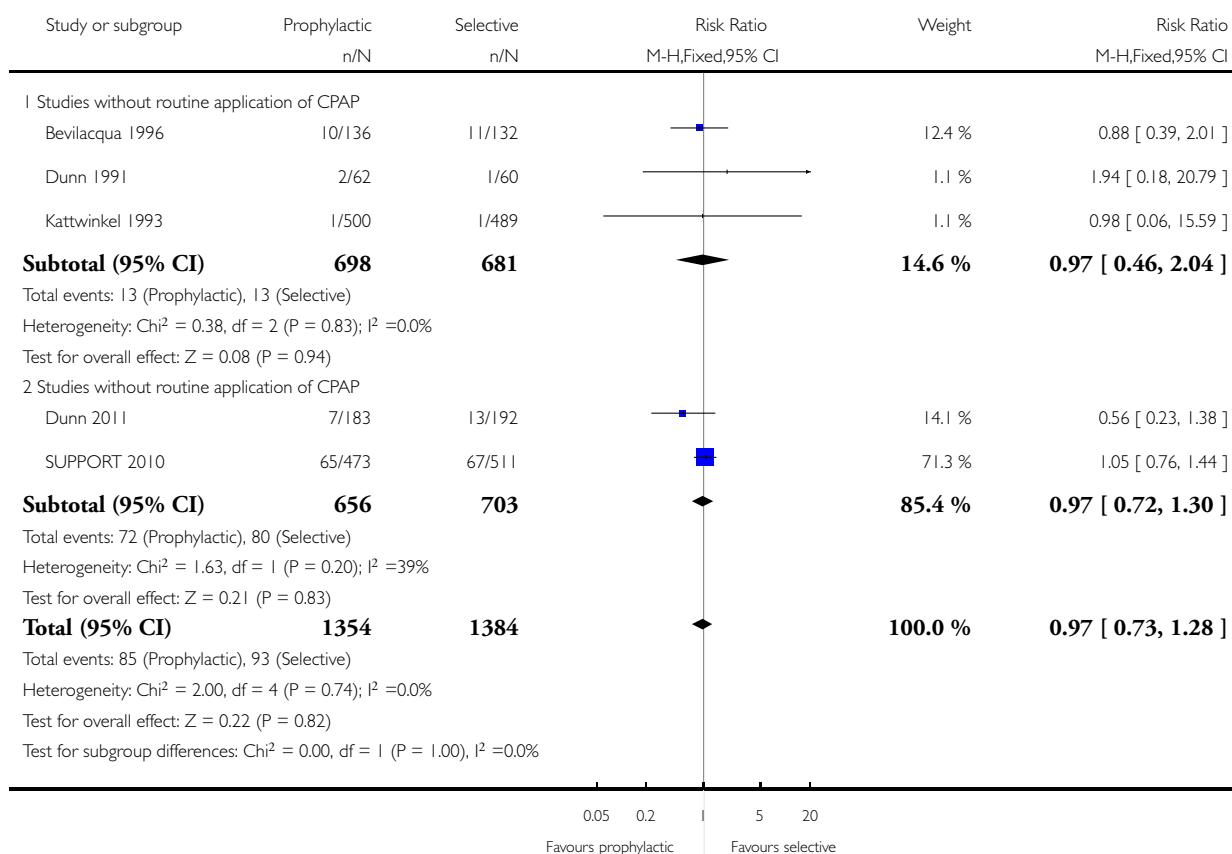


Analysis 1.17. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 17 Retinopathy of prematurity, Stage 2 or more.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 17 Retinopathy of prematurity, Stage 2 or more

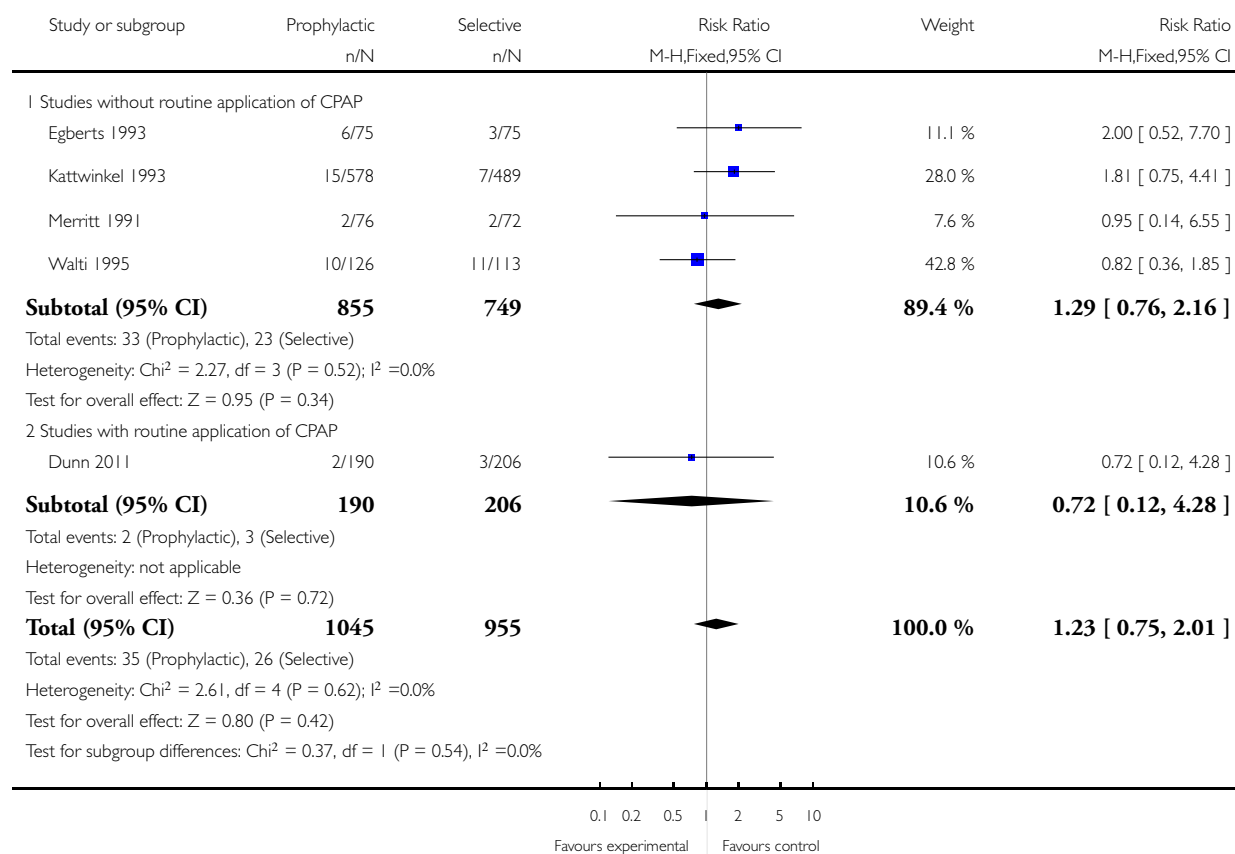


Analysis 1.18. Comparison 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants, Outcome 18 Periventricular Leukomalacia.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 1 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants

Outcome: 18 Periventricular Leukomalacia

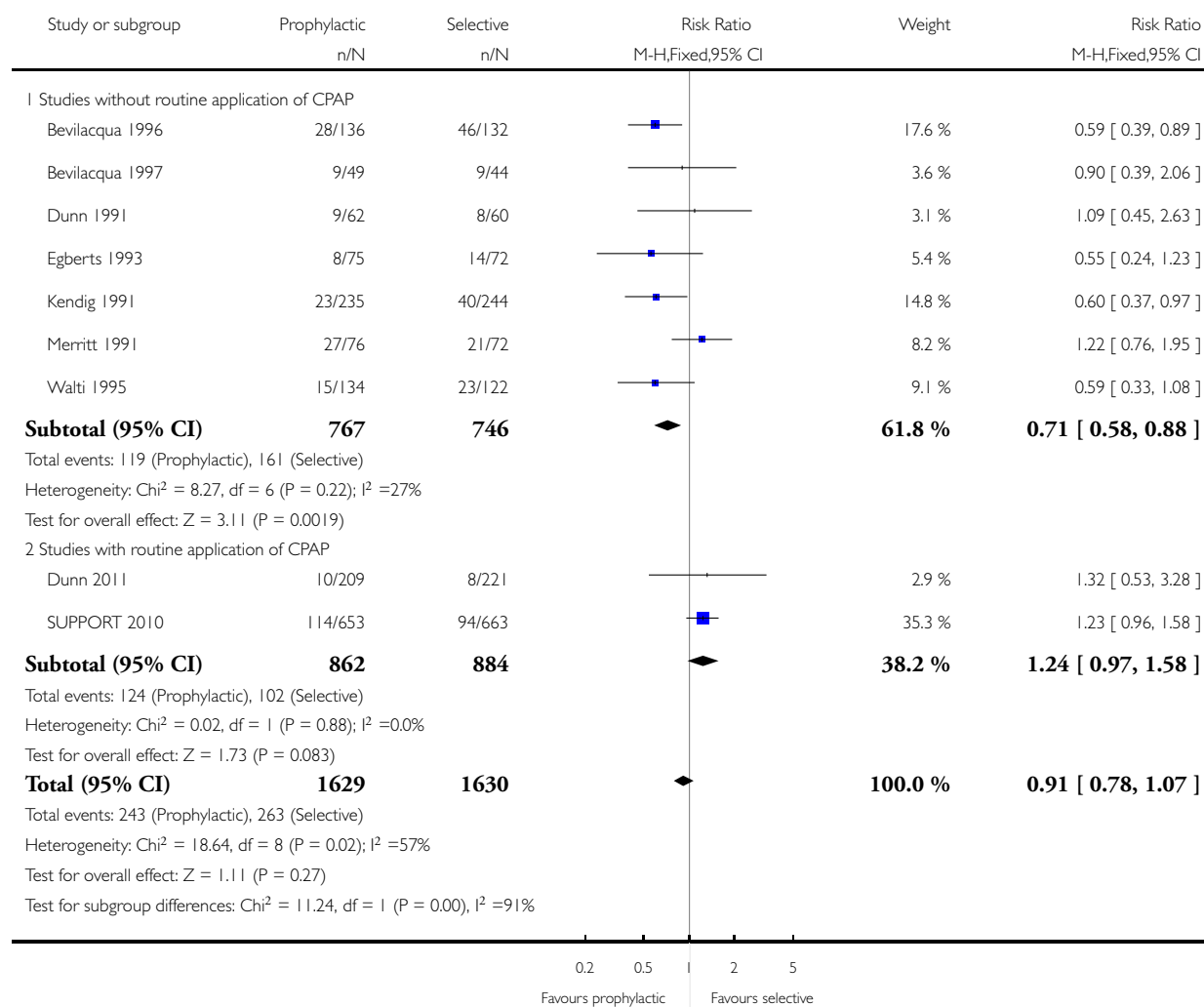


Analysis 2.1. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 1 Neonatal mortality.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation

Outcome: 1 Neonatal mortality

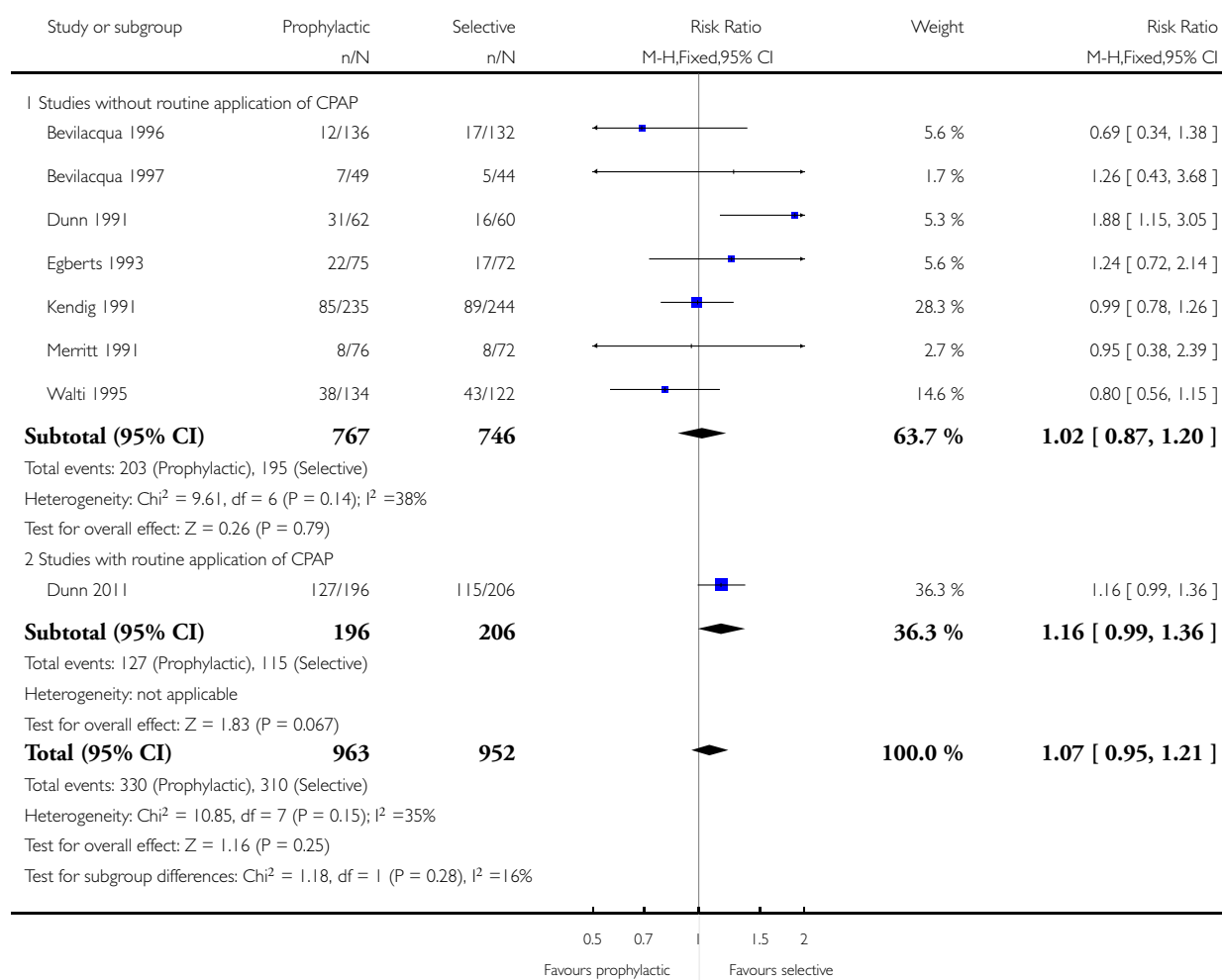


Analysis 2.2. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 2 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age).

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation

Outcome: 2 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age)

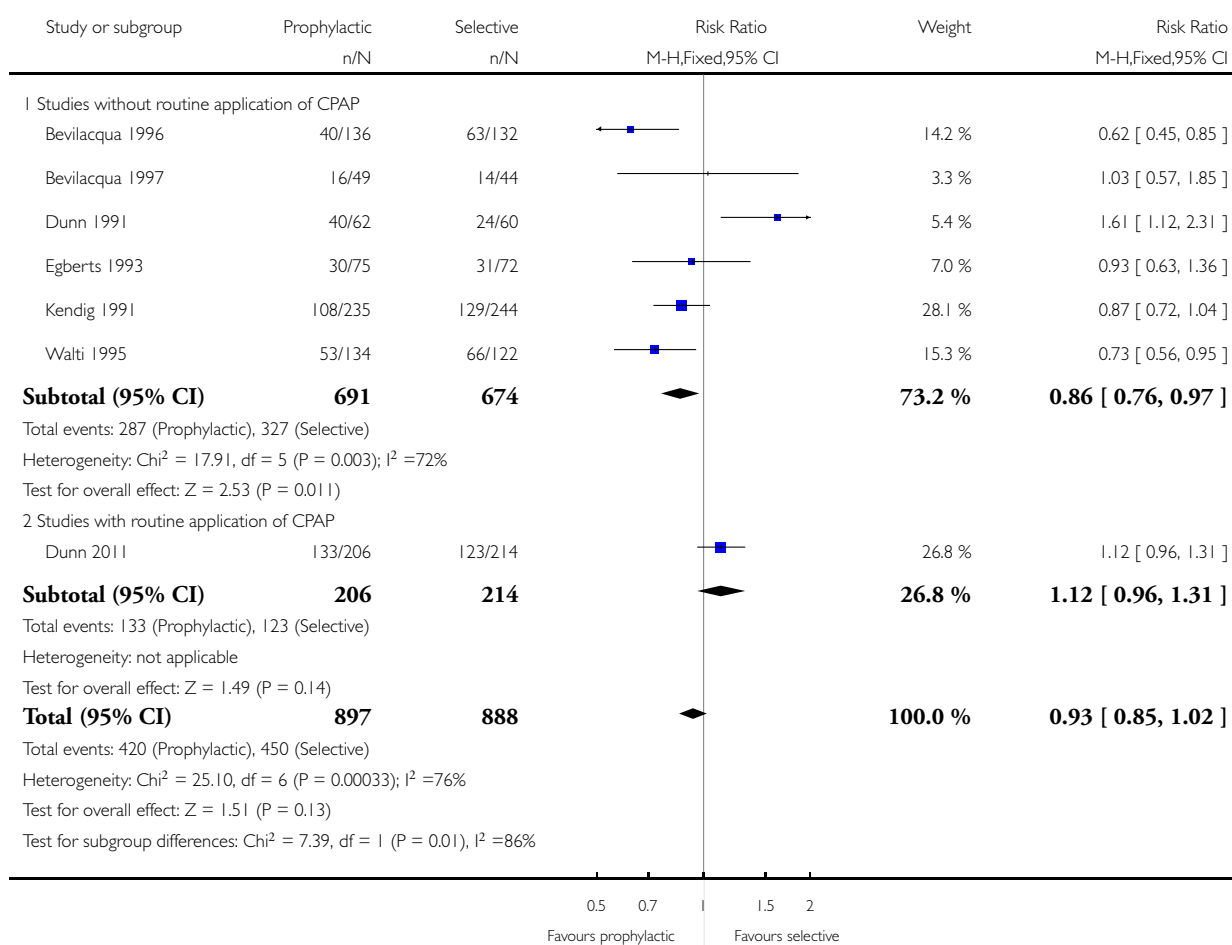


Analysis 2.3. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 3 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation

Outcome: 3 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age

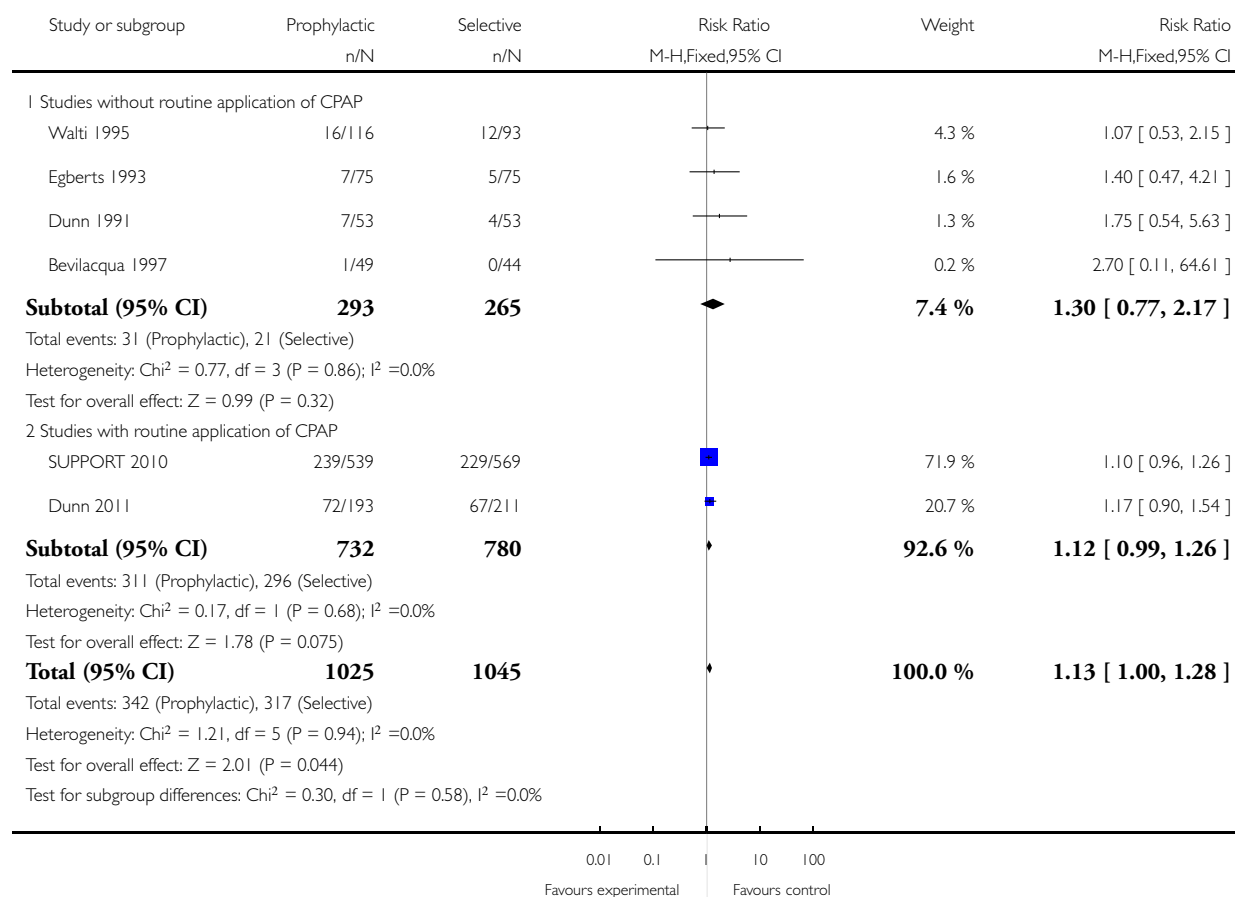


Analysis 2.4. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 4 Chronic lung disease.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation

Outcome: 4 Chronic lung disease

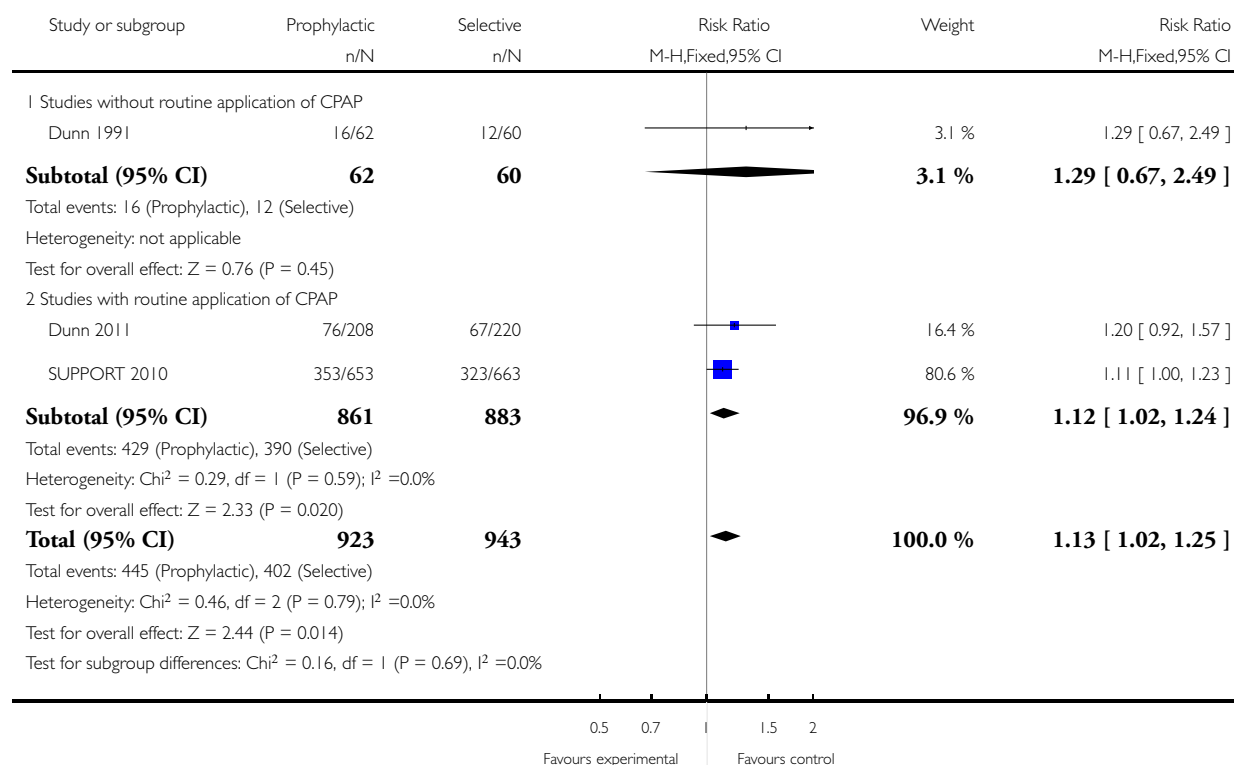


Analysis 2.5. Comparison 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation, Outcome 5 Chronic lung disease or death.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 2 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants less than 30 weeks gestation

Outcome: 5 Chronic lung disease or death

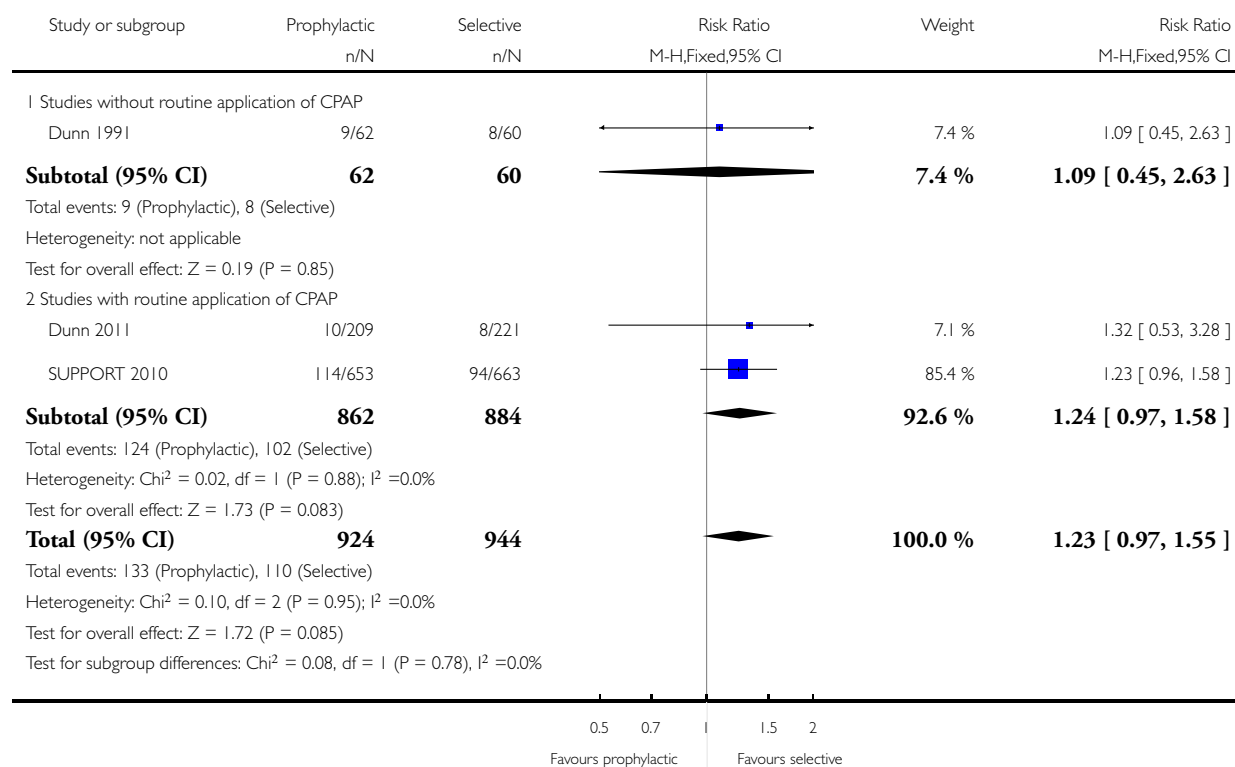


Analysis 3.1. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 1 Neonatal mortality.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids

Outcome: 1 Neonatal mortality

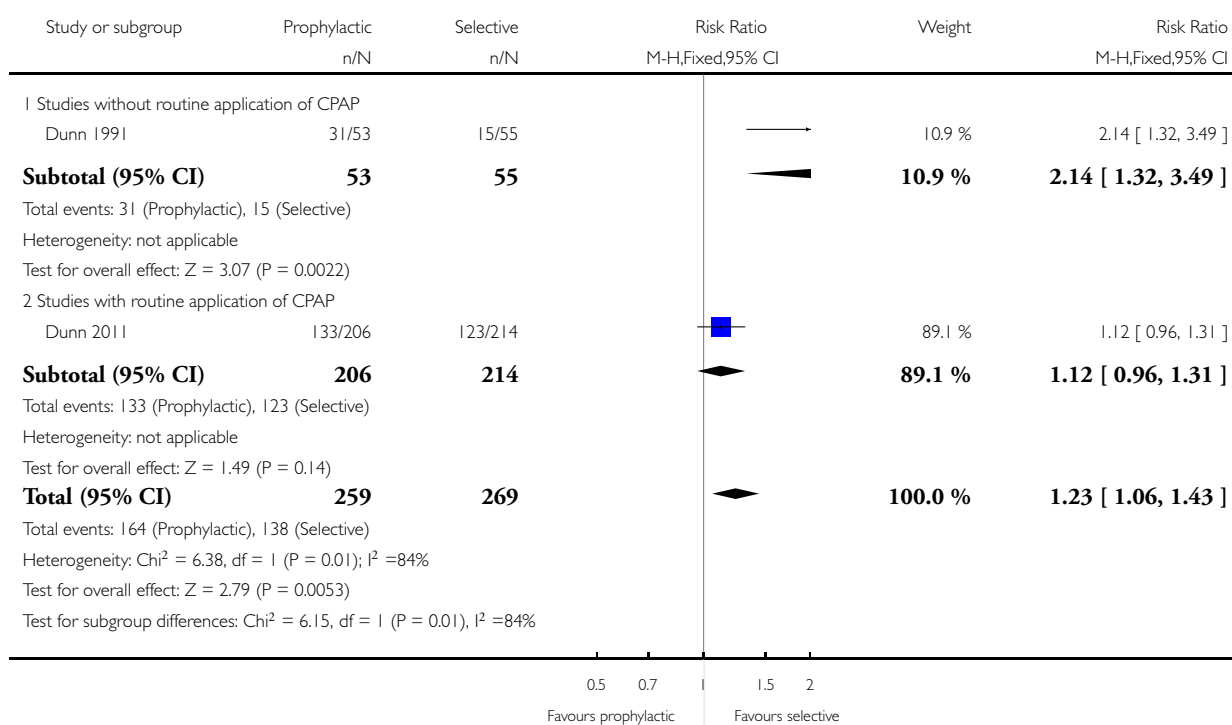


Analysis 3.2. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 2 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age).

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids

Outcome: 2 Bronchopulmonary dysplasia (oxygen requirement at 28 to 30 days of age)

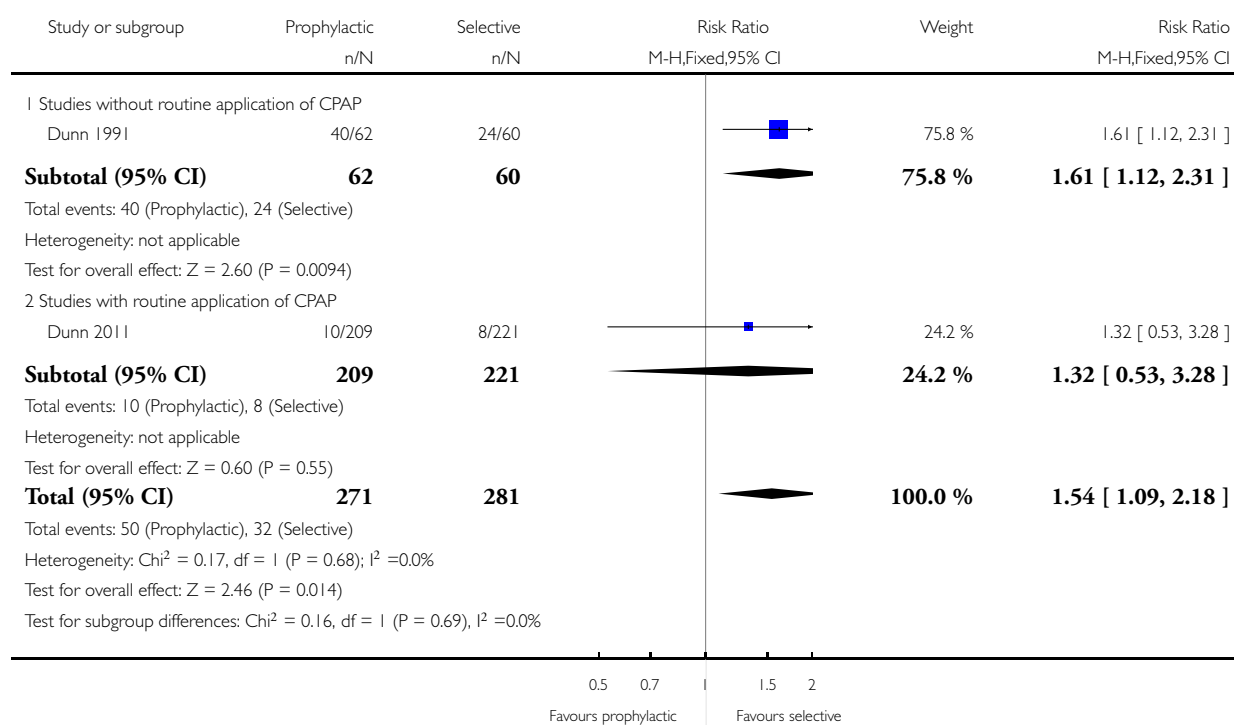


Analysis 3.3. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 3 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids

Outcome: 3 Bronchopulmonary dysplasia or death at 28 to 30 days of age

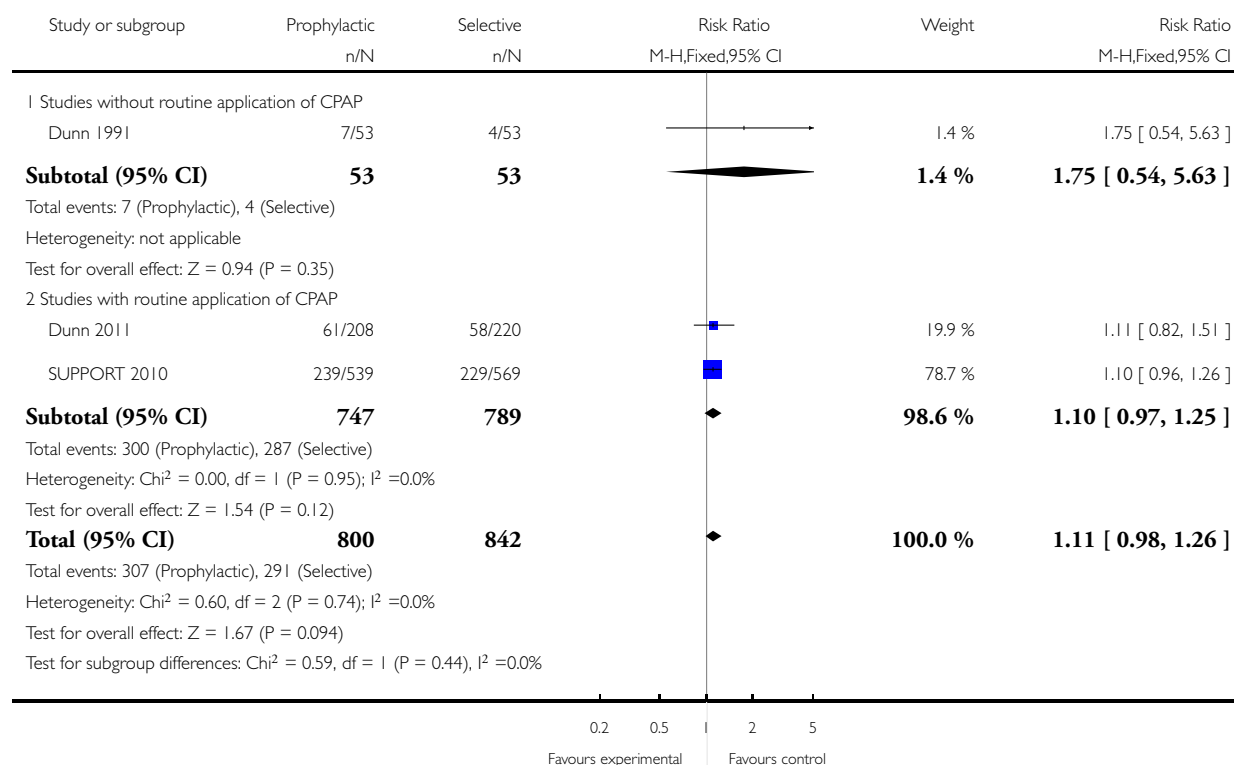


Analysis 3.4. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 4 Chronic lung disease.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids

Outcome: 4 Chronic lung disease

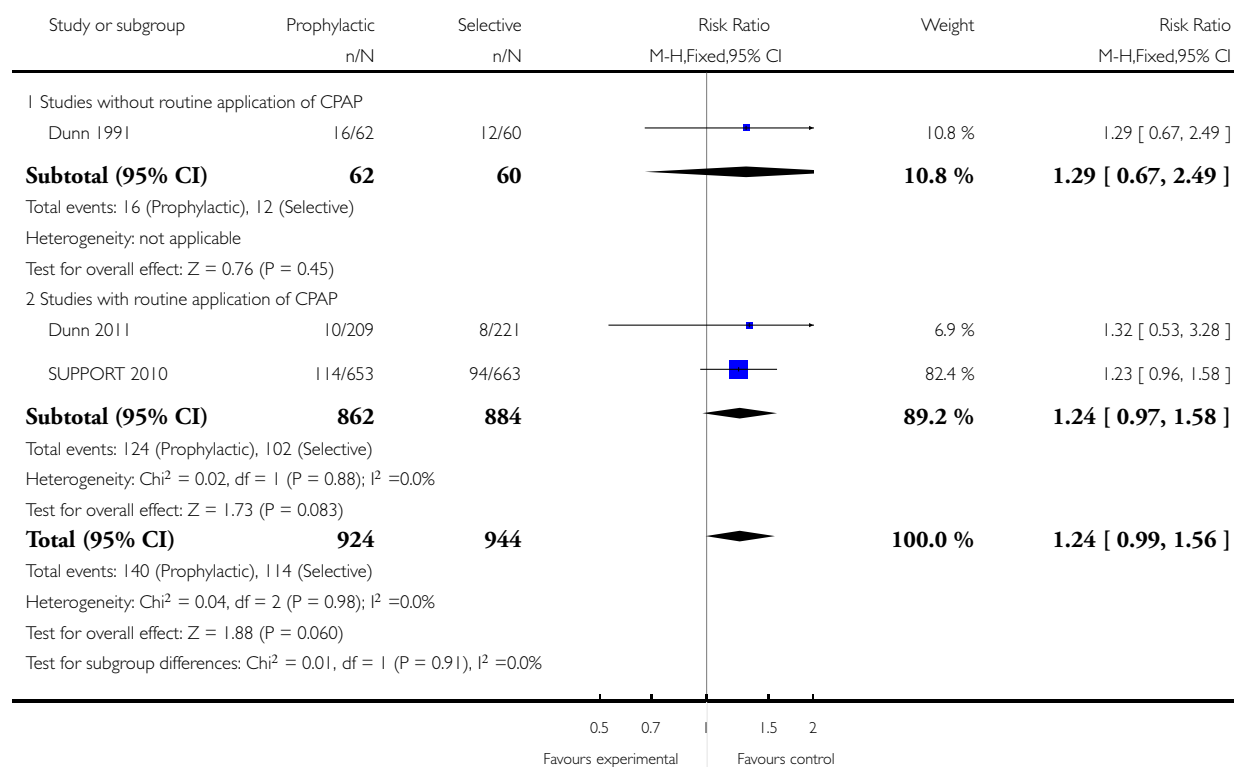


Analysis 3.5. Comparison 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids, Outcome 5 Chronic lung disease or death.

Review: Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants

Comparison: 3 Prophylactic surfactant vs. treatment of established respiratory distress in preterm infants who have mostly received steroids

Outcome: 5 Chronic lung disease or death



WHAT'S NEW

Last assessed as up-to-date: 20 December 2011.

Date	Event	Description
13 March 2012	Amended	Minor text copy edits.

HISTORY

Protocol first published: Issue 4, 1997

Review first published: Issue 4, 1997

Date	Event	Description
20 December 2011	New citation required and conclusions have changed	New co-author - Rojas-Reyes MX New studies and subgroup analyses added to address routine stabilization of infants on positive airway pressure Change in conclusions: Although the early trials of prophylactic surfactant administration to infants judged to be at risk of developing RDS compared to selective use of surfactant in infants with established RDS demonstrated a decreased risk of air leak and mortality, recent large trials that reflect current practice (including greater utilization of maternal steroids and routine post delivery stabilization on CPAP) do not support these differences and demonstrate less risk of chronic lung disease or death when using early stabilization on CPAP with selective surfactant administration to infants requiring intubation
20 December 2011	New search has been performed	This updates the review "Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants" published in the Cochrane Database of Systematic Reviews (Soll 2001b). Search updated in December 14, 2011
26 February 2010	Amended	Converted to new review format.
7 February 2001	New citation required but conclusions have not changed	Substantive amendment
7 February 2001	New search has been performed	Systematic search for new trials through December, 2000. Additional study of Bevilacqua (1997) found and added to the review

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

Associate Professor MX. Rojas and Dr. R. Soll searched for trials, selected trials, extracted data, conducted the meta-analyses and wrote the text of review.

Dr. C. J. Morley searched for trials, selected trials and extracted data for the previous version of the review and reviewed the text of the updated review.

DECLARATIONS OF INTEREST

Dr. MX Rojas has participated as co-investigator of independent trials supported in part by Abbott Laboratories and Fisher and Pickell Ind.

Dr. R. Soll has acted as a consultant and invited speaker for several of the pharmaceutical companies which manufacture surfactant preparations (Abbott Laboratories, Ross Laboratories, Chiesi Pharmaceuticals, Dey Laboratories, Burroughs Wellcome).

Dr. C. Morley is a consultant to Fisher and Paykel Healthcare and is paid for lecturing on behalf of Drager Medical.

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.
- Support the time dedicated by Dr. Maria Rojas

External sources

- Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, USA.
- Editorial support of the Cochrane Neonatal Review Group has been funded with Federal funds from the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, USA, under Contract No. HHSN275201100016C.

INDEX TERMS

Medical Subject Headings (MeSH)

Infant, Newborn; Infant, Premature; Pulmonary Surfactants [*therapeutic use]; Randomized Controlled Trials as Topic; Respiratory Distress Syndrome, Newborn [mortality; *prevention & control]

MeSH check words

Humans

4.3. Publicación N° 3

La *overview* realizada para “Identificar, cuál entre las estrategias de soporte respiratorio y modos de ventilación comúnmente usados para manejo del neonato con signos de estrés respiratorio, presenta menor riesgo de displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica y de complicaciones neonatales indeseables” dio origen a dos manuscritos independientes; el primero de ellos que se presenta como resultado de esta tesis estuvo enfocado a las estrategias de soporte utilizadas cuando el recién nacido requiere intubación endotraqueal, y será publicado como aparece a continuación:

Rojas-Reyes MX, Lozano JM, Solá I, Bonfill X, Soll R. Ventilation strategies for the early treatment of intubated preterm infants: Effect on Bronchopulmonary dysplasia and other important neonatal outcomes. Aceptado para publicación en: The Cochrane Database Syst Rev. 2013. Por el grupo de Revisión Neonatal- Abril de 2013.

Factor de impacto (2011): 5.715

El segundo manuscrito estuvo enfocado a presentar la RSL que evaluó la evidencia encontrada como parte de la *overview*, sobre efectividad comparativa de las dos estrategias de soporte respiratorio no invasivas. El cual no había sido publicado al cierre de esta tesis. Una copia de este manuscrito se presenta Anexo 1.

TITLE PAGE

Title: Ventilation strategies in the early management of intubated preterm infants: Effect on Bronchopulmonary dysplasia and other neonatal outcomes.

Authors Names:

Maria X. Rojas¹

Juan M. Lozano²

Iván Sola^{3,5}

Xavier Bonfill^{3,5}

Roger F. Soll⁴

Institute where the work was conducted:

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Name of Departments and Institutions

¹ Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

² Division of Research & Information, Florida International University College of Medicine, Miami, FL, USA.

³ Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBEResp), Barcelona, Spain

⁴ Division of Neonatal Perinatal Medicine. University of Vermont, Burlington, VT, USA.

⁵ L' Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Short title for use as running head:

Impact of invasive respiratory care strategies on BPD

Corresponding Author:

María Ximena Rojas-Reyes

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística,

Facultad de Medicina.

Pontificia Universidad Javeriana

Carrera 7ª # 40-62, 2º floor, Bogotá, Colombia

Tel +57-1-320 8320, ext. 2811

Fax: +57-1-285 6981

E-mail: mxrojas@javeriana.edu.co

Running Title:

Impact of invasive respiratory care strategies on BPD

Key words:

"Infant, Premature"[Mesh]; "Respiration, Artificial"[Mesh]; "Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh]

Line numbering:

564 lines without acknowledgments and references (885 in total)

This article has Supplementary Material for Web publication

Declaration of potential conflicts of interest:

Maria Ximena Rojas and Juan Manuel Lozano were co-investigators of independent trials supported in part by Abbott Laboratories, SensorMedics and Fisher and Pickell Inc. Roger Soll has acted as a consultant and invited speaker for several of the pharmaceutical companies that manufacture surfactant preparations (Abbott Laboratories, Ross Laboratories, Chiesi Pharmaceuticals, Dey Laboratories, Burroughs Wellcome).

Resources of support:

Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá), Florida International University (Miami), University of Vermont (Burlington) and the Iberoamerican Cochrane Center supported the time dedicated by authors.

The Cochrane Neonatal Review Group, for which R Soll is the Coordinating Editor, has been funded with Federal funds from the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, USA, under Contract No. HHSN275201100016C.

Authors Contribution

Maria Ximena Rojas and Juan Manuel Lozano designed the overview, set the objectives, selected and extracted data from the included systematic reviews and randomized control trials and summarized and graded the evidence. Maria Ximena Rojas coordinated the review process and drafted the article for publication. Both authors made significant intellectual contributions to the study and approved the final manuscript before its publication.

Ivan Solà contributed with the design of the overview and the protocol, designed and conducted the literature search, and assessed the methodological quality of all selected studies. He approved the final manuscript before its publication.

Xavier Bonfill contributed with the design of the overview and the protocol, made significant intellectual contributions to the study design and approved the final manuscript before its publication.

Roger Soll verified study selection and data extraction. He made significant intellectual contributions to the article, completed the final draft and approved the final manuscript before its publication.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Pontificia Universidad Javeriana.

ABREVIATIONS LIST

A/C	Assist-control ventilation
BPD	Bronchopulmonary dysplasia
CLD	Chronic lung disease
CMV	Conventional mechanical ventilation
CPAP	Continuous positive pressure ventilation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HFJV	High frequency jet ventilation
HFOV	High frequency oscillatory ventilation
HFPPV	High frequency positive pressure ventilation
HFV	High frequency ventilation
IVH	Intraventricular hemorrhage
PAV	Proportional assist ventilation
PL	Pressure-limited
PRVCV	Pressure-regulated volume control ventilation
PS	Pressure-support
PS-SIMV	Pressure-support and SIMV
PSV	Pressure-support ventilation
PTV	Patient-triggered ventilation
RCT	Randomized controlled trial
RDS	Respiratory distress syndrome
ROP	Retinopathy of prematurity
SIMV	Synchronized intermittent mandatory ventilation
SIMV	Synchronized intermittent mandatory ventilation
VTV	Volume target
PLV	Pressure limited ventilation

1 **ABSTRACT**

2 Background: Although mechanical ventilation can cause lung injury, for many preterm infants
3 who fail less invasive strategies, it is lifesaving. Many different types of mechanical ventilators
4 and ventilation modes have been studied in order to avoid lung injury, chronic lung disease,
5 neurological sequelae and death in preterm infants. There is no consensus regarding the effect of
6 these invasive strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia or other adverse outcomes.

7 Objectives: To summarize and assess the quality of the available evidence on the effect of
8 invasive respiratory strategies on critical neonatal outcomes when used in the initial management
9 of respiratory distress or early in the course of respiratory distress syndrome.

10 Methods: We conducted an overview of systematic reviews and randomized controlled trials
11 comparing any form of assisted mechanical ventilation or ventilation modes used as part of the
12 initial treatment of intubated preterm neonates. Reviews assessing interventions used as rescue
13 strategies after previous invasive respiratory support had failed or used during the process of
14 weaning from ventilator were not considered for this overview. The quality of the evidence was
15 appraised using GRADE. We searched for trials and reviews through November 2012.

16 Results: We identified four systematic reviews that met our predefined inclusion criteria. The
17 quality of the available evidence on the majority of pulmonary and neurological outcomes is
18 affected by imprecision in estimates and limitations in trials design. The evidence supporting the
19 effects on outcomes is moderate to very low quality, which does not allow confidence in applying
20 these results to clinical practice.

21 Conclusions: Although the use of invasive mechanical ventilation is lifesaving, no one modality
22 proved to be superior in improving pulmonary morbidity or mortality. Well designed trials are
23 needed to drive practice toward more safe and effective strategies.

24

25 INTRODUCTION

26 Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease affecting preterm infants requiring
27 respiratory support during the first days of life. More than 30% of infants less than of 27 weeks
28 gestation will have BPD (1,2). Given that one of the main factors contributing to BPD is
29 mechanical ventilation, alternative modes of ventilation and respiratory support techniques have
30 been studied to reduce lung injury in preterm infants with respiratory distress (3-5). Numerous
31 trials have been conducted with the goal of developing lung protective ventilation techniques.
32 Recently, non-invasive respiratory support strategies such as nasal continuous positive airway
33 pressure (NCPAP) and nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) have been used to
34 avoid endotracheal intubation and to protect the preterm infant's lungs from injury (6-13).
35 However, many infants still need to be placed on mechanical ventilation via endotracheal tube as
36 part of the initial management due to worsening respiratory insufficiency. Evidence from a recent
37 trial conducted in preterm neonates of 26 to 29 gestational age (GA) has shown that 52% to 59%
38 of the infants initially managed with NCPAP in delivery room required endotracheal intubation
39 and mechanical ventilation at some point of the neonatal period (14) and 45% infants receiving
40 NCPAP required intubation and ventilation within the first week of life (14). While current
41 research is mainly focused on non-invasive respiratory support strategies, the relative benefits
42 and safety of more invasive ventilation techniques and different ventilation modes frequently
43 used in clinical practice remain unclear (15).

44 Research on invasive strategies (those respiratory support techniques that require endotracheal
45 intubation including either, conventional mechanical ventilation [CMV] or high frequency
46 ventilation [HFV]) has focused on reducing the ventilation related incidence of BPD in preterm
47 neonates with respiratory distress by developing lung protective ventilation strategies and
48 minimizing the duration of mechanical ventilation. Multiple comparisons of invasive ventilation
49 strategies have been studied. The current amount of evidence is extensive and patient
50 characteristics, baseline risk and ventilation settings differ widely among studies. Whether one
51 approach when used as part of the initial treatment of preterm infants with respiratory distress
52 improves clinical outcomes compared to other approaches is still unclear. Previous authors
53 (3,4,16,17,17-22) have discussed the evidence on this field; however, they have not followed a
54 systematic approach for critically appraising and grading the quality of evidence.

55 We conducted an overview of systematic reviews (SRs) and randomized controlled trials (RCTs)
56 that have assessed invasive ventilation strategies as part of the initial treatment of respiratory
57 distress in preterm neonates, with the aim of summarizing and grading the quality of the existing
58 evidence of the effects on bronchopulmonary dysplasia and other critical neonatal outcomes
59 using the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE)
60 framework (23,24). This overview will help clinicians gauge the differences among treatment
61 options for caring for preterm infants with respiratory distress and help the scientific community
62 on setting the research agenda in this field.

63 **Methods**

64 *Criteria for inclusion*

65 Two authors (JML and MXR) assessed eligibility of SRs and RCTs independently; afterwards
66 the selection process was completed by a third author (RS) who reviewed the whole selection
67 process and verified the selected articles for inclusion. Differences were resolved by discussion.

68 *Population*

69 Targeted population in this overview were preterm (<37 weeks) or low birth weight neonates
70 (<2500 g) who required ventilation support via endotracheal tube as part of initial management of
71 respiratory distress (usually within the first 12 hours of life).

72 *Interventions*

73 Assisted mechanical ventilation can be provided by conventional or by high frequency ventilation
74 (HFV). For this overview purposes studies were included if comparing any form of conventional
75 mechanical ventilation (CMV) or any form of high frequency ventilation (HFV).

76 *Conventional Mechanical ventilation (CMV)* was considered as intermittent positive mandatory
77 ventilation (IMV) given through endotracheal tube with a conventional ventilator either
78 “pressure” or “volume” type and can be classified on the basis of cycling mode or basis on the
79 way in which the inspiratory cycle is terminated. Thus CMV strategies eligible for inclusion
80 were: 1) CMV patient trigger modes (also known as synchronized modes): Assist/control (A/C);
81 Synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV); pressure support ventilation (PSV) and

82 proportional assists ventilation (PAV); 2) CMV modes in which the inspiratory cycle is
83 terminated: pressure limited ventilation (PLV) or volume targeted ventilation (VTV).

84 *High frequency ventilation (HFV)* was considered as the constant distending pressure ventilation,
85 which utilizes a very high respiratory rates (IMV>240 breaths per minute) and very small tidal
86 volumes. Types of high frequency ventilation include high-frequency jet ventilation (HFJV), high
87 frequency flow interruption (HFFIV), and high frequency oscillatory ventilation (HFOV).

88 Definitions used for all interventions listed above were taken from the most recent published
89 expert consensus statement (16,25,25,26) and are described in detail in the supplementary
90 material (*here the address for web publication*).

91 Due to the number of possible comparisons that could be resulted among these interventions, we
92 did not specify in advance the comparisons to be included. Our aim was to include, all SRs or
93 RCTs comparing any pair of the above mentioned interventions commonly used in NICU in the
94 care of preterm neonates with initial sings of RDS and later grouped them in three main
95 categories of comparisons: comparison 1) Studies that compared CMV strategies (A/C; SIMV;
96 PSVPAV; PLV and VT; comparison 2) Studies that compared CMV vs. HFV (whether or not an
97 optimal lung volume or lung protective strategies were used) and comparison 3) Studies that
98 compared different modes of HFV (HFJV; HFFI, and HFOV).

99 ***Outcomes***

100 The main outcome of interest was the incidence of BPD. Since many trials included in the SRs
101 were conducted before the National Institutes of Health consensus definition of BPD (27) and
102 different definitions for BPD and chronic lung disease (CLD) has been used among trials, we
103 decided to report on “BPD at 28 days of life (supplemental oxygen dependency or need for
104 ventilator support at 28 days of life) and on “BPD at 36 weeks postmenstrual age (PMA)”
105 (supplemental oxygen dependence or need for ventilator support at 36 weeks PMA), as these are
106 the most common outcome definitions used among trials and systematic reviews. If trials
107 reported on only one criteria for BPD (either the need of supplemental oxygen or the need for
108 mechanical ventilation but not both, we conducted a new meta-analysis including both outcomes
109 according with the age of were measure at 28 days or at 36 weeks PMA.

110 Four additional critical outcomes were assessed: severe (grades III or IV) intraventricular
111 hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), neonatal death or death before discharge
112 and pulmonary air leak syndrome (including pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax,
113 or pneumomediastinum,). If trials reported independent data for pneumothorax,
114 pneumomediastinum or pulmonary interstitial emphysema we combined these results on a new
115 meta-analysis of “any pulmonary air-leak syndrome”.

116 *Type of studies*

117 We defined SRs as published reviews that have a clearly stated research question, a search
118 strategy, and criteria for selecting the studies (28). For Cochrane SRs addressing the same
119 question, only the last updated version was included. SRs published in more than one source that
120 reported on the same clinical trials were considered duplicates and only the best quality report
121 was included. For SRs published before 2012, we updated the meta-analyses (when new RCTs
122 were detected) adapting the original search strategy reported by authors and using the same
123 inclusion criteria described in the SR.

124 *Exclusion criteria*

125 Trials or SRs were excluded if they were conducted on populations of neonates with respiratory
126 distress from etiologies other than respiratory distress. In addition, trials or SR were excluded if
127 they evaluated studies looking at rescue interventions after other ventilation approach has failed
128 or if they evaluated strategies for weaning from ventilator support.

129 We did not include studies that evaluated specific management of respiratory parameters or that
130 compared different settings (such as FiO₂, inspiratory time, peak inspiratory pressure (PIP),
131 positive end-expiratory pressure or ventilator rate) of a given type of ventilator or ventilation
132 mode.

133 *Search strategy*

134 Given that most developments in mechanical ventilation and respiratory support strategies have
135 taken place during the last decade, we limited our search to SRs published from January 2000 to
136 November 2012. We searched MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Database of Systematic
137 Reviews (CDSR), the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE,

138 HTA and the Oxford Data Base of Perinatal Trials. Additional detail of search strategy is
139 provided in the online supplementary material.

140 ***Risk of bias assessment and data collection***

141 One author (IS) evaluated the methodological quality of selected studies (SRs and new RCTs)
142 using the “Assessment of multiple systematic reviews tool” (AMSTAR) for SRs, and the “Risk
143 of bias assessment tool” for RCTs (29,30). Two authors (JML and MXR) extracted the data
144 independently using a pre-designed data extraction form. The risk of bias assessment of trials
145 already included in the selected SRs was that reported by review authors; we did not reassess
146 these aspects from the original studies.

147 ***Quality of evidence***

148 Two authors (JML and MXR) independently assessed the overall quality of the evidence found
149 for each outcome following the GRADE framework. This methodological approach considers
150 randomized controlled trials as high quality evidence that may be rated down by limitation in any
151 of five areas: design (risk of bias), inconsistency, imprecision, indirectness, and publication bias
152 (23,31). Due to the nature of the interventions being assessed, we did not expect to find trials that
153 had masked the experimental interventions. However, although the intervention could not be
154 blinded, trials authors could have minimized risk of bias by “blinding outcome assessment”.
155 Inconsistency was evaluated by similarity of point estimates, extent of overlap of confidence
156 intervals and statistical criteria including test for heterogeneity (I^2). The quality of evidence was
157 downgraded when inconsistency was large and unexplained (i.e. some studies suggest important
158 benefit and others no effect or harm without a clinical explanation) (32). Imprecision was
159 assessed according with the 95% confidence interval (CI) around the pooled estimation. When
160 trials were conducted in populations other than the target population, the GRADE framework
161 suggest downgrading the quality of evidence because of indirectness (33); however, it was not
162 necessary in this overview since all trials included in SRs were conducted in preterm infants.
163 Information on the publication bias was taken from data reported on trials in each included SR.
164 The evidence for each predefined subgroup (when available) was also assessed using GRADE
165 approach.

166

167 *Data synthesis and subgroup analyses*

168 For each of seven outcomes assessed, data are presented in summary of findings tables, by each
169 comparison and for the general population of preterm infants and for three subgroups: infants
170 with birth weight less than <1000g (extremely low birth weight infants –ELBW-), infants
171 receiving prophylactic or early surfactant therapy, and infants less than 12 hours of age at
172 randomization. This last subgroup was considered because the treatment received by infants prior
173 to randomization could affect the incidence of BPD.

174 We chose not to perform indirect comparisons meta-analysis given the differences in ventilators
175 and ventilation settings used among trials and the lack of a unique similar comparator across
176 published SRs.

177 **Results**

178 *Search results and selection process*

179 The initial literature searches yielded 1159 references (408 in MEDLINE-Ovid, 615 CENTRAL
180 [TCL 2012 issue 3 of 12]; 127 in EMBASE; 7 in DARE; 2 in HTA). After identifying duplicates
181 a total of 889 titles and abstracts were reviewed for selection, from which 18 SRs were initially
182 selected (Figure 1). After evaluation of full text articles, fourteen SR were excluded two SRs
183 because population studied included term or late preterm infants (34,35), eight were out of date
184 (six because the SR had been updated in more recent publications (36-41), two because higher
185 quality SRs with the same and additional RCTs had been published subsequently (42,43)), one
186 because the SR compared the effects of different levels of PEEP in CMV but not interventions of
187 interest of this review (44) and three because they were considered a duplicate publication of the
188 same review in a different journal (45). Four SRs were included and assessed in this overview;
189 they are presented in Table 1 sorted by type of comparison addressed.

190 In order to assure that the included SRs were up to date, we looked for trials reported as “ongoing
191 trials” in the included SRs but we were not able to find any as published reports. We also updated
192 the searches looking for new RCTs for all the included SRs. Details of the results from these
193 searches are provided in the online supplementary material. Four published RCTs and one
194 unpublished trial that were not included in the selected SRs were identified. Three of the newly

195 identified published studies were ultimately excluded: one (46) because it reported on outcomes
196 other than those of interest for this overview; one (47) because it was conducted in ventilator
197 dependent ELBW infants with early chronic lung disease; and one (48) because the full text
198 article was written in Chinese. The unpublished trial (49) was obtained solely as an abstract, and
199 the information available was insufficient for quality assessment or to classify it as a treatment or
200 weaning trial. No information from the authors was obtained following personal contact.

201 In summary, from the update searches we performed, there was only the trial published by Salvo
202 and coworkers (50) eligible for inclusion in the evaluated SRs. This trial met all selection criteria
203 for inclusion in the *Cools 2009* review (51). After completing the full text quality assessment and
204 data extraction of this trial, we contacted the Cochrane review author through the Cochrane
205 Neonatal Review Group (CNRG) and asked to add this trial to the existing review and to update
206 the meta-analysis for each critical outcome. The *Cools'* review was then updated and we are able
207 to present data from the soon to be published updated review including the Salvo trial (50).

208 ***Description of included SRs***

209 We found four SRs addressing comparisons of any of the invasive respiratory support
210 interventions described above, used as part of initial management of preterm neonates with early
211 signs of respiratory distress. These reviews addressed the following comparisons:

212 **Comparison of CMV strategies:**

213 Two SRs *Greenough 2008* (52) and *Wheeler 2011* (53) compared CMV strategies.

214 *Greenough 2008* compared the efficacy of synchronized mechanical ventilation or patient
215 triggered ventilation modes with CMV (52). CMV was defined as pre-set pressure, time limited
216 ventilation delivered at rates < 60 bpm. Triggered ventilation was divided into assist control
217 ventilation (AC - the infant is able to trigger a positive pressure inflation with each breath),
218 synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV - the infant is able to trigger only a pre-
219 set number of positive pressure inflations), pressure regulated volume control ventilation
220 (PRVCV - a mode that sequentially varies the delivered pressure to approximate a target
221 inspiratory tidal volume), and SIMV with pressure support (PS-SIMV - provides an inspiratory
222 pressure boost to assist spontaneous breathing). *Greenough 2008* also included as a synchronised

223 mode, the high frequency positive pressure ventilation (HFPPV) when is given with conventional
224 ventilators at respiratory rates > 72 breaths per minute (bpm). A total of fourteen trials were
225 included in the SR. Results of studies classified by *Greenough 2008* as “weaning studies” (54-
226 56,56) were not included as part of this overview. The *Reyes 2006* study (57), comparing PS-
227 SIMV vs. SIMV, was also excluded because this trial recruited infants up to 7 days of age. All
228 other trials studied infants up to 24 or 72 hours of age at randomization. *D’Angio 2005* (58) was
229 the only trial including infants < 12 hours of age at randomization. *Greenough 2008* did not
230 report subgroup analysis by surfactant therapy (52).

231 *Wheeler 2010* conducted a SR to determine whether volume-targeted ventilation compared with
232 pressure-limited ventilation leads to reduced rates of death and BPD (59). Due to differences in
233 baseline interventions among experimental groups (i.e. mode of triggering, different ventilators),
234 *Wheeler 2010* performed a *post hoc* subgroup analysis of "strict studies" (studies that attempted
235 to standardize all aspects of ventilation, for example, use of similar trigger modes and similar
236 ventilators), and of "hybrid studies" (studies in which volume targeting was not the only
237 difference between study groups). For this overview purposes, we only included results from
238 studies classified by authors as “strict studies” (60-63). *Wheeler 2010* reported on the subgroup
239 of infants less than 1000 grams (g) but did not report by surfactant therapy subgroup. Age at
240 enrolment varied among selected trials, mainly occurred within the first 24 hours of life, but one
241 of included trials recruited patients before 12 hours of age.

242 **Comparison of different modes of HFV:**

243 We did not find studies that compared the different modes of HFV to each other in our predefined
244 population.

245 **Comparison of HFV vs. CMV:**

246 Two SRs compared HFV vs. CMV (*Bhuta 1998* (64) and *Cools 2009* (51)). *Bhuta 1998*
247 conducted a SR to determine if the elective use of HFJV compared with CMV would decrease
248 the incidence of CLD without adverse effects (64). Authors reported outcomes for subgroups
249 based on the use of surfactant and for the use of low volume strategy in infants randomized to
250 HFJV. All four trials included by *Bhuta 2004* recruited infants <24 hours of age and infants had
251 received previous ventilation support with CMV for <14 hours.

252 Cools 2009 compared the effects of elective use of HFOV and CMV in preterm infants with
253 initial signs of respiratory distress (51). Five subgroup analysis were reported: high volume
254 strategy on HFOV, lung protective strategy in CMV, use of routine surfactant, types of oscillator
255 (flow interrupters, true piston oscillators or both), and age at randomization. Analyses showed no
256 statistically significant differences in CLD rates with high volume strategy on HFOV or with the
257 use of lung protective strategies on CMV. Differences found in the risk of CLD between types of
258 oscillator were affected by significant heterogeneity. Three of the included studies (*Clark 1992*
259 (65); *Schreiber 2003* (66); *HIFI 1989* (67) recruited infants >12 hours of life; for all other trials
260 the mean age at randomization varied from less than one hour to 12 hours. The additional study
261 identified as part of our updated search (*Salvo 2012*) (50) has been included in this evidence
262 *synthesis of this review. Detailed descriptions of population, interventions, and outcomes for*
263 *each SR are presented in Table 1.*

264 ***Quality of evidence***

265 All four included SRs had low risk of bias given by an AMSTAR score >9 (see online
266 supplementary material). However, the methodological quality of trials including in each review
267 varied widely.

268 ***Methodological quality of trials including in SRs comparing CMV strategies***

269 In the SR conducted by *Greenough 2008* the risk of bias of included studies was variable among
270 comparisons; for the AC/SIMV vs. CMV all six included studies (55-58,68,69,69-73) had
271 important risk of bias; the trial authors did not perform blinded outcomes assessment, nor did
272 they report completeness of follow up in two studies (68,73), the trial authors did not state
273 whether or not concealment allocation was performed. For the comparison of PRVCV vs. SIMV
274 modes, the only study included (74) had no blinding outcome assessment and incomplete follow
275 up. For the comparison HFPPV vs. CMV none of the three included trials (75-77) reported on
276 blinded assessment of outcomes, and two had inadequate or unclear allocation concealment and
277 incomplete follow up (75-77).

278 In the SR conducted by *Wheeler 2011* assessing the comparison VTV vs. PLV, none of the “strict
279 studies”, included in this overview (60-63) performed blinding of outcome assessment. All but

280 one (61), had adequate concealment allocation and the follow up of participant to measure main
281 outcomes was complete in all trials.

282 ***Methodological quality of trials including in SRs comparing HFV vs. CMV***

283 In the SR conducted by *Bhuta 2004*, the risk of bias of included trials was low; two of the three
284 included studies (78-79), performed blinded outcome assessment, and all three studies had
285 adequate concealment allocation and reported completeness of follow up in more than 91% of
286 participants (78-80).

287 In the SR conducted by *Cools 2009* (51) the risk of bias in the included studies is high; from the
288 17 (36,65-67,81-93) included studies comparing HFOV vs. CMV, only six studies
289 (36,66,67,81,85,89) reported the use of strategies to ensure blinding outcome assessment of main
290 outcomes (including evaluation of chest X rays by blinded observers for BPD). All other
291 included trials did not perform or did not report blinding outcome assessment for main outcomes,
292 and only eight studies took measures for blinding the assessment of IVH and PLV by ultrasound
293 (66,67,81,84,85,87-89). In five studies (66,86,88,92,93) the allocation concealment was unclear
294 and two did not complete the follow up for BPD measures (67,87), all other studies reported less
295 than 7% loss of participants.

296 ***Effects of interventions***

297 From the SRs included, we summarized and rated the quality of evidence the for six predefined
298 outcomes. Evidence for the subgroup analysis of infants receiving surfactant was available only
299 for the comparisons of HFV vs. CMV. Evidence for the subgroups of infants with birth weight
300 <1000g and <12 hours of age at randomization was just available for two of the CMV strategies
301 (VTV vs. PLV, PRVCV vs. SIMV) and one of the HFV strategy (HFOV vs. CMV).

302

303 ***Need for supplemental oxygen or ventilator support at 28 days (BPD at 28 days)***

304 The need for supplemental oxygen or mechanical ventilator support at 28 days was reported by
305 two SRs comparing CMV strategies (*Greenough 2008 and Wheeler 2011*) (52,59). For the
306 analysis of all preterm infants, there were no significant differences between CMV ventilation
307 modes. The GRADE quality of evidence for this outcome is low due to imprecision and
308 limitations in trials design particularly lack of blinding outcome assessment and lack of allocation
309 concealment (table 2).

310 Both SRs comparing HFV vs. CMV (*Bhuta 2004 and Cools 2009*)(51,64) reported on this
311 outcome. In *Cools 2009* review, two trials (*Gerstman (82)* and *HIFI (67)*) reported just on the
312 need of mechanical ventilation at 28-30 days in survivors; therefore we conducted a new meta-
313 analysis to combine the data reported by these two trials with those reported by all other trials on
314 oxygen therapy at 28-30 days in survivors. The new meta-analysis resulted in 1719 infants from 8
315 trials for the comparison HFOV vs. CMV. The synthesis of this evidence on all preterm infants
316 (table 2), shows no significant differences in the risk of needing supplemental oxygen or
317 ventilator support at 28 days between HFV strategies and CMV. The GRADE quality of evidence
318 for this outcome is low to moderate due to imprecision and limitations in trials design particularly
319 lack of blinding outcome assessment and lack of allocation concealment.

320 Evidence on the use of supplemental oxygen or ventilator support at 28 days for the subgroup of
321 infants receiving surfactant was only available for the comparison HFJV vs. CMV. No
322 significant differences in rates of supplemental oxygen or ventilator strategies between both
323 strategies were noted. The GRADE quality of evidence is low because of imprecision in the
324 effect estimations, limitations in design for lack of allocation concealment and lack of blinding
325 for outcome assessment. Evidence on this outcome for the subgroup of infants < 1000g birth
326 weight, comes just from one small trial comparing VTV vs. PLV and the GRADE quality of this
327 evidence is very low. Information for infants with age at randomization < 12h, was reported only
328 for the comparison HFOV vs. CMV. The evidence is of low quality of and shows no statistically
329 significant differences between HFOV vs. CMV. It is very likely that further research will have
330 an important impact in the confidence of the estimated effects.

331

332 *Need of supplemental oxygen or ventilator support at 36 weeks PMA (BPD at 36 weeks)*

333 Need of supplemental oxygen or ventilator support at 36 weeks PMA in survivors was reported
334 in all included SRs (Table 3). For comparisons of CMV strategies there are no significant
335 differences in the need of oxygen supplementation at 36w PMA among modes of ventilation
336 assessed. For comparisons of HFV vs. CMV, synthesis of evidence for all preterm showed a
337 moderate quality evidence supporting a small but significant decrease in the risk of BPD at 36
338 weeks PMA with the use of HFOV or HFJV when compared with CMV (HFOV vs. CMV: 16
339 studies, 2447 infants: typical RR 0.89, 95% CI 0.80 to 0.99; typical RD -0.04, 95%CI -0.08 to -
340 0.01; I^2 52%; HFJV vs. CMV: 2 studies; 170 infants, typical RR 0.59, 95%CI 0.35 to 0.99, I^2 0%;
341 typical RD -0.14, 95%CI -0.27 to -0.01; I^2 44%;). The GRADE quality of evidence on this
342 outcome is moderate for HFOV vs. CMV and HFJV vs. CMV comparisons due to design
343 limitations (particularly lack of blinded outcome assessment).

344 For the subgroup of infants receiving early or prophylactic surfactant, the evidence gathered by
345 this overview of SR reveals a significant reduction in the risk of BPD at 36 weeks associated with
346 HFJV compared with CMV (2 studies, 170 infants: typical RR 0.59, 95%CI 0.35 to 0.99; I^2 0%;
347 typical RD -0.14, 95%CI -0.27 to -0.01, I^2 44%). With HFOV compared with CMV, there is a
348 trend towards reduced risk of CLD (15 studies; 2318 infants; typical RR 0.91, 95%CI 0.82 to
349 1.01, I^2 51%; typical RD -0.03, 95%CI -0.07 to 0.00; I^2 60%). The GRADE quality of this
350 evidence on this outcome is moderate for both comparisons because of the same reasons
351 discussed above.

352 Evidence on the oxygen dependence at 36 weeks PMA in the subgroup of infants < 1000g,
353 showed no statistically significant differences between VTV vs. PLV. The GRADE quality of
354 evidence is low due to impression in estimations and designs limitations. For the subgroup of
355 infants with age at randomization < 12h moderate quality evidence demonstrates a significant
356 reduction in the risk of CLD associated with HFOV compared with CMV (12 trials; 1933 infants;
357 typical RR 0.85, 95%CI 0.76 to 0.95, I^2 46%; typical RD -0.06, 95%CI -0.10 to -0.02, I^2 61%)
358 and low quality evidence shows no statistically significant differences between PRCV vs. SIMV
359 modes of ventilation (Table 3).

360

361 ***Neonatal death or death before discharge***

362 All included SRs reported on neonatal death or death before discharge. For comparisons of CMV
363 strategies, evidence synthesis reveals no significant differences between strategies or ventilation
364 modes on mortality rates for all preterm infants (Table 4). Similar findings were obtained for
365 comparisons of HFV vs. CMV. The GRADE quality of the evidence on this outcome is low to
366 moderate due mainly to imprecision and limitations in trials design. Lack of allocation
367 concealment was the main design limitation found.

368 For the subgroup of infants receiving early or prophylactic surfactant, there is a trend towards a
369 reduction in the risk of mortality associated with HFOV or HFJV in comparison with CMV. The
370 GRADE quality of this evidence is moderate for the reasons presented above. The subgroup
371 analysis of infants <1000g, showed a trend which did not reach statistical significance in
372 reduction of the risk of mortality associated with VTV, but this evidence is of low quality. For
373 infants with age at randomization < 12h, low quality evidence showed no statically significant
374 differences on mortality rates between HFOV and CMV or between PRVCV and SIMV modes.

375 ***Any pulmonary air- leak syndromes***

376 The presence of pneumothorax, pneumomediastinum, pneumopericardium or pulmonary
377 interstitial emphysema was reported by all SRs (Table 5). From those SRs comparing CMV
378 strategies, *Greenough 2008* reported independently data for “pneumothorax” and for “pulmonary
379 interstitial emphysema”. For the purposes of this overview, we combined the data reported by
380 *Heicher 1981* (75) and *OCTAVE 1991* (76) on pneumothorax with the data reported by *Pohlandt*
381 *1992* (77) on pulmonary interstitial emphysema, resulting in 585 infants from 3 trials for the
382 outcome “any pulmonary air leak” within the comparison HFPPV vs. CMV. The evidence
383 synthesis demonstrated a statistically significant reduction in the risk of pulmonary air leak
384 syndromes associated with HFPPV compared with CMV (3 trials; 585 infants; typical RR 0.69
385 95%CI 0.57 to -0.83; I² 0%; typical RD -0.13, 95%CI 0.20 to -0.06). The GRADE quality of the
386 evidence supporting these findings is moderate due to design limitations in some trials. For all
387 other CMV strategies compared there are no statistically significant differences between
388 treatment groups; the GRADE quality of evidence is low due to imprecision and limitations in
389 trial design.

390 For comparison of HFV vs. CMV, the evidence synthesis demonstrated a statistically significant
391 increase in the risk of pulmonary air leak syndromes associated with the use of HFOV compared
392 with the use of CMV in all preterm infants (13 studies; 2844 infants; typical RR 1.19, 95%CI
393 1.05 to 1.34, I² 0%; typical RD 0.04, 95%CI 0.01 to 0.07, I² 40%).

394 For the subgroup of infants receiving early or prophylactic surfactant, there are no statistically
395 significant differences between strategies compared (HFOV vs. CMV). The GRADE quality of
396 this evidence is low do to limitations in trials design and imprecision. For the subgroup of infants
397 < 1000 g the evidence of the effect of VTV vs. PLV on this outcome is of very low quality, and
398 therefore very uncertain. For infants with < 12hours of age at randomization there is low to very
399 low quality evidence (because inconsistency and imprecision) showing no significant differences
400 between HFOV vs. CMV. D'Angio, the only trial comparing PRVCV vs. SIMV in this subgroup
401 of infants did not report on this outcome (74).

402 ***Intraventricular hemorrhage grades III or IV***

403 Intraventricular hemorrhage (grades III or IV) was reported for all comparisons addressed (Table
404 6). For comparisons of CMV strategies in all preterm infants the evidence is low to very low
405 because of imprecision and serious risk of bias due to trial design limitations; therefore any
406 estimate of effect is very uncertain (Table 6).

407 For comparison of HFV vs. CMV there is low quality evidence supporting a trend towards an
408 increase in the risk of IVH grades III or IV associated with the use of HFJV and HFOV compared
409 with CMV.

410 As expected, the quality of evidence on this outcome for the subgroups by surfactant and by age
411 at randomization is also low to very low. Even moderate quality of evidence supports a
412 statistically significant reduction on the IVH grades 3 or 4 associated with VTV mode compared
413 with PLV, this evidence comes from a very small trial, and few number of cases (N=21, n=4); for
414 this reason it is very likely that further powered research studies can change the direction of the
415 estimated effect.

416

417 *Periventricular leukomalacia (PVL)*

418 For comparisons of CMV strategies just *Wheeler 2010* reported on periventricular leukomalacia
419 for PLV vs. VTV. Synthesis of evidence for all preterm neonates showed no statistically
420 significant differences between invasive strategies or ventilation modes in the effect on PVL.
421 (Table 7).

422 For comparison of HFV vs. CMV *Bhuta 1998* and *Cools 2009* reported on PVL (51,51,52,64)
423 there is low to very quality evidence supporting a trend towards an increase in the risk of PVL
424 associated with the use of HFJV and HFOV compared with CMV (Table 7).

425 For the subgroup of infants receiving early or prophylactic surfactant, the evidence synthesis
426 reveals a very low to low quality evidence of non-significant difference in the risk of PVL
427 between HFOV and HFJV compared with CMV. This evidence is affected by important
428 imprecision and unexplained heterogeneity among trials results. For the subgroups of infants with
429 birth weight <1000g and <12 hours of age at randomization, the evidence for the comparisons
430 VCV vs. LPV and HFOV vs. CMV on this outcome, is also of low quality because important risk
431 of bias due to trial design limitations and imprecision.

432 **DISCUSSION**

433 This overview searched for the published evidence up to November 2012, in order to summarize
434 and critically evaluate the effect of current invasive respiratory support strategies on the risk of
435 BPD, death and other undesirable neonatal outcomes, when used as part of the initial treatment of
436 respiratory distress in preterm neonates.

437 Since clinical evidence is an evolving and dynamic process, results from previous trials have
438 allowed for the planning of new trials, and different kinds of respiratory support techniques,
439 ventilation modes, and strategies have been studied. From the best of our knowledge there are no
440 systematic reviews that have synthesized and qualified the evidence coming from published
441 systematic reviews conducted in this field. There were two major challenges for this overview.
442 One was to identify among all interventions studied those evaluating invasive strategies or
443 ventilation modes as part of the initial treatment of the respiratory distress. The second challenge
444 was to evaluate the evidence by subgroups of patients that may have a differential response to
445 interventions, particularly because most of synchronized ventilation modes have been studied in

446 preterm infants as part of the weaning in the recovery phase of RDS (54-56,94-96) rather than as
447 part of its early management. Additionally, some of the studies assessing trigger ventilation
448 modes had evaluated just the change of physiological variables but not its impact on death or
449 pulmonary and neurological outcomes (46,61,96,97,97-104). High frequency techniques have
450 mainly been studied as rescue treatments in infants with RDS who failed on initial conventional
451 mechanical ventilation (34). Therefore, the available evidence about the effects of invasive
452 interventions on clinical neonatal outcomes when used as part of early treatment of RDS in
453 preterm infants is actually sparse and inconclusive for many critical outcomes.

454 This synthesis reveals that there is no superior approach among the invasive ventilation strategies
455 on CMV (VTV, PLV) or HFV or patient trigger modes (AC/SIMV, PRVCV) to be used in the
456 early treatment (within the first 12 hours after birth) of preterm infants with respiratory distress.
457 There is no evidence on critical neonatal outcomes to support the use of high frequency strategies
458 over CMV and trigger ventilation modalities over other ventilation modes in low birth weight
459 infants (< 1000g) with respiratory distress. The evidence on the critical outcomes assessed here
460 for HFOV compared with CMV is affected by serious design limitations and lack of precision in
461 estimations. Therefore, it is very likely that further research changes the estimated effects (23).
462 The quality of evidence for the effects of VTV vs. PLV on pulmonary and neurological neonatal
463 outcomes, when are used in infants < 1000g is low to very low and it makes any estimated effect
464 very uncertain. Similar than the quality of evidence for the effect PRVCV vs. SIMV when are
465 used in infants less than 12 hours of age at randomization. These findings coincide with the
466 conclusions reached some years ago by other authors (4,17,19), and allow us to be confident that
467 new evidence has not added relevant results that change conclusions of the previous existing
468 knowledge about the effects of newer modes of ventilation in different risk populations and
469 across stages of the RDS. This overview additionally details the grade of quality evidence
470 supporting these conclusions.

471 This is an important finding for the scientific community, especially if we consider the results of
472 recent surveys conducted with the aim of assessing the current ventilation practices in new born
473 infants. These surveys give an idea of how much these ventilation strategies are used in the
474 neonatal intensive care units (NICU). Van Kaam and coworkers in 2007 conducted a cross
475 sectional study survey (15) in 173 NICUs from 21 European countries, they found from a total of
476 457 infants observed, that 85% were conventionally ventilated, time cycled pressure limited

477 ventilation was the most commonly used mode in ventilation (59%) and it was most often
478 combined with synchronized intermittent mandatory ventilation (51%). The volume targeted
479 mode in CMV was used in 9% of infants and pressure support ventilation was used in 7% of the
480 patients. Klingenberg and coworkers (105), conducted in 2010 a survey to evaluate the clinical
481 practice of VTV across 50 NICU from Australia, Norway, New Zealand, Denmark and Finland.
482 They found that VTV modes are routinely used for the initial ventilation of preterm infants with
483 RDS in 50% of NICUs and the main reason given for using it was because it reduces the rate of
484 BPD. Even VTV is widely used, current evidence does not support that conclusion.

485 This synthesis reveals that none of the assessed modes of synchronized ventilation in CMV (AC-
486 SIMV, PSV, VTV or PLV) or the high frequency techniques (HFOV, HFJV, HFPPV) leads to
487 lower rates of supplemental oxygen dependence at 28 days of life in preterm infants with RDS.
488 Due to lack of disaggregated information, it is not possible to define their effect on critical
489 neonatal outcomes and mortality when are used in combination with early surfactant treatment
490 within the first hours of infants' life or in low birth weight (< 1000g) infants. According with
491 GRADE approach the evidence on this outcome is of low quality manly because lack of precision
492 of the effect estimations and trial design limitations such as lack of blinded assessment.

493 There is moderate quality evidence of a reduced risk of oxygen dependence at 36 weeks PMA
494 associated with high frequency techniques (HFOV and HFJV) compared with CMV. These
495 findings should be interpreted with caution as they can be misleading; first because they are
496 inconsistent with the results obtained in the synthesis of evidence on the supplemental oxygen
497 dependency at 28 days of life, and second because the quality of evidence supporting this effect
498 was downgraded due to the lack of blinding outcome assessment in some trials and this issues
499 suggest the possibility of bias.

500 Neither of the assessed invasive ventilation strategies and modes of ventilation (HFOV, HFJV,
501 HFPPV, CMV, AC- SIMV, PSV, VTV and PLV) showed a significant impact on mortality rates
502 or death before discharge when compared to each other. Low quality evidence on this outcome
503 was found for all the comparison addressed and in those strategies evaluated in the subgroups
504 analysis. The quality of evidence is affected for imprecision in estimates and limitations in trials
505 design.

506 For air leak syndromes, there is moderate quality evidence supporting a significant increase in the
507 risk associated with HFOV and HFPPV when compared with CMV. The quality of evidence for
508 the effect of other modes of ventilation on air leak syndrome is low to very low and did not
509 permit to be confident on estimations obtained with each comparison.

510 The evidence of effects on critical neurological outcomes such IVH grades III or IV and PVL
511 with the use of trigger ventilation modes or with high frequency strategies is low for all the
512 comparison addressed, the lack of precision in estimations and limitations in the trial design do
513 not allows to any conclusion.

514 This synthesis of evidence reveals that evidence supporting the use of the invasive strategies
515 (HFV vs CMV) and ventilation modes addressed here (AC/SIMV vs. CMV, PRCV vs. SIMV,
516 HFPPV vs. CMV, and VTV vs. PLV) as part of the early or initial treatment of RDS in preterm
517 infants is of low to very low quality for all neonatal important outcomes, therefore, it is very
518 likely that further research will have an important impact in the confidence of the estimated
519 effects.

520 There are some important aspects to be discussed on the evidence synthesized in this overview.
521 First, the time of randomization and the initiation of intervention varied widely among trials
522 included in the *Greenough 2008* review (52), and despite of we did not include in our evidence
523 synthesis the studies that recruited infants older than 72 hours, variation still persists; included
524 trials recruited infants within the first 6 to 72 hours and this aspect could act as an effect modifier
525 variable since older babies may have received other ventilation support prior to randomization
526 and their baseline risk differ from the risk of those infants randomized in the first hours of life.
527 Whether estimated effects on pulmonary and neurological neonatal outcomes can change when
528 these trigger modes of ventilation are evaluated as part of the early treatment of respiratory
529 distress in preterm neonates is still unknown as it is their potential beneficial effects when used in
530 low birth weight infants with respiratory distress.

531 The second important issue is that some trials included in the SRs were conducted before the
532 routine use of antenatal corticosteroids and postnatal surfactant (from 1996 until 2011), and is
533 very likely that in current clinical practice the use of these alternatives would result in greater
534 benefits for infants than those presented here. On one hand, the majority of infants who currently

535 require mechanical ventilation are smaller and more immature than years before (106); on the
536 other hand spontaneous breathing neonates may have better lung compliance since have been
537 treated with antenatal corticoids and received surfactant supplementation and obtained better
538 outcomes with patient the trigger ventilation modes than those not receiving these treatments
539 (107-110).

540 Third, there are many ways of setting ventilation parameters for each mode of ventilation, there is
541 wide variation of ventilation parameters used among trials, and also some authors combined
542 strategies and ventilation modes, some have used adaptive targeting in PLV, other have
543 combined trigger modes with volume guarantee strategies and many more combinations have
544 been researched. The effect of these variations on critical neonatal outcomes is not reflected in
545 the SR and of course not in this overview.

546 As a limitation, this overview only evaluated the evidence of effects on clinical outcomes and the
547 SRs included have also analysed other outcomes such as time on mechanical ventilation,
548 treatment failure, ICU days, days in hospital. Our aim was to identify among the strategies
549 available which was associated with better health benefits by reducing neonatal mortality and
550 morbidity especially BPD.

551 In summary, from existing evidence it is not possible to identify which of the ventilation modes
552 and targeting strategies should be used preferably as part of the initial treatment of the respiratory
553 distress in preterm infants to reach better outcomes and prevent BPD. A better understanding of
554 the benefits and limitations of the newer modes of ventilation and invasive ventilator support
555 modalities is required.

556 Research efforts should be aimed to identify the strategies that lead better outcomes in neonatal
557 period and reduce the pulmonary and neurological morbidity. There is a special need for high
558 quality designed trials conducted under the current clinical practice, assessing the CMV modes of
559 ventilation in infants less than 1000g and planned carefully to have enough power on identify
560 effects on neurologic outcomes such as hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) or PVL, that
561 allow to define its real impact on sequels and impairment, highly associated with mechanical
562 ventilation. Investigators must focus on using clinically important outcome measures rather than

563 surrogate outcomes, which will have impact on the global burden of long term consequences and
564 sequels of neonatal ventilation and associated health care cost.

565 **ACKNOWLEDGEMENTS**

566 To Sergio Mario Castro, Medical Student, research assistant at the Clinical Epidemiology and
567 Biostatistics Department of Pontificia Universidad Javeriana during 2011; without his valuable
568 support this study could not have been completed.

569 To the Doctoral Program in *Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica* of the
570 Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva; Universitat
571 Autònoma de Barcelona, Spain. A/Prof MX Rojas is a PhD candidate at this program.

572

573 **REFERENCES**

- 574 (1) Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in
575 neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007
576 Feb;196(2):147.e1-147.e8.
- 577 (2) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal
578 outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*
579 2010 Sep;126(3):443-456.
- 580 (3) Greenough A, Donn SM. Matching ventilatory support strategies to respiratory
581 pathophysiology. *Clin Perinatol* 2007 Mar;34(1):35-53, v-vi.
- 582 (4) Greenough A, Premkumar M, Patel D. Ventilatory strategies for the extremely premature
583 infant. *Paediatr Anaesth* 2008 May;18(5):371-377.
- 584 (5) Greenough A. Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology*
585 2008;93(4):324-327.
- 586 (6) Patel D, Greenough A. Does nasal CPAP reduce bronchopulmonary dysplasia (BPD)? *Acta*
587 *Paediatr* 2008 Oct;97(10):1314-1317.
- 588 (7) Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent
589 mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress
590 syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr* 2007 May;150(5):521-6,
591 526.e1.
- 592 (8) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or
593 intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008 Feb 14;358(7):700-708.
- 594 (9) Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation
595 versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2009
596 Sep;98(9):1412-1415.
- 597 (10) Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive
598 airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane*
599 *Database Syst Rev* 2005 Jul 20;(3)(3):CD001243.
- 600 (11) Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung
601 injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002
602 Sep;52(3):387-392.
- 603 (12) De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of
604 preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001 Apr;37(2):161-167.

- 605 (13) Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, Martin H, Catland D, Siler-Khodr TM, et al.
606 Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure.
607 Am J Respir Crit Care Med 2004 May 1;169(9):1054-1062.
- 608 (14) Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial
609 comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. Pediatrics
610 2011 Nov;128(5):e1069-76.
- 611 (15) van Kaam AH, Rimensberger PC, Borensztajn D, De Jaegere AP, Neovent Study Group.
612 Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. J Pediatr 2010
613 Nov;157(5):767-71.e1-3.
- 614 (16) Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in
615 preterm infants. Semin Fetal Neonatal Med 2009 Dec;14(6):367-373.
- 616 (17) Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of
617 bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006 Aug;30(4):192-199.
- 618 (18) Carlo WA, Prince LS, St John EB, Ambalavanan N. Care of very low birth weight infants
619 with respiratory distress syndrome: an evidence-based review. Minerva Pediatr 2004
620 Aug;56(4):373-380.
- 621 (19) Claire N, Bancalari E. New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn:
622 evidence of benefit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007 Nov;92(6):F508-12.
- 623 (20) Mesiano G, Davis GM. Ventilatory strategies in the neonatal and paediatric intensive care
624 units. Paediatr Respir Rev 2008 Dec;9(4):281-8; quiz 288-9.
- 625 (21) Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs.
626 Neonatology 2008;93(4):302-308.
- 627 (22) Brown MK, DiBlasi RM. Mechanical ventilation of the premature neonate. Respir Care
628 2011 Sep;56(9):1298-311; discussion 1311-3.
- 629 (23) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1.
630 Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011
631 Apr;64(4):383-394.
- 632 (24) Cochrane IMS. **GRADEpro**. 2012; Available at: <http://ims.cochrane.org/revman/gradepr>.
633 Accessed October 16, 2012.
- 634 (25) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus
635 guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010
636 update. Neonatology 2010 Jun;97(4):402-417.

- 637 (26) American Association for Respiratory Care. **AARC Clinical Practice Guideline:**
638 **Application of Continuous Positive Airway Pressure to Neonates via Nasal Prongs,**
639 **Nasopharyngeal Tube, or Nasal Mask—2004 Revision & Update**
640 . *Respir Care* 2004;49(9):1100-108.
- 641 (27) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001
642 Jun;163(7):1723-1729.
- 643 (28) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for
644 systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009 Jul
645 21;6(7):e1000097.
- 646 (29) Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of
647 AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC*
648 *Med Res Methodol* 2007 Feb 15;7:10.
- 649 (30) Higgins JPT, Green S editors. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of**
650 **Interventions**. Version 5.0.2 updated September 2009 ed.: The Cochrane Collaboration; 2009.
- 651 (31) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE:
652 an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*
653 2008 Apr 26;336(7650):924-926.
- 654 (32) FAU GG, FAU OA, Kunz RF, Woodcock JF, Brozek JF, Helfand MF, et al. GRADE
655 guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *Journal of clinical epidemiology JID*
656 - 8801383 1227.
- 657 (33) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE
658 guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011
659 Dec;64(12):1303-1310.
- 660 (34) Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs.
661 conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term.
662 *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1)(1):CD002974.
- 663 (35) Henderson-Smart DJ, De Paoli AG, Clark RH, Bhuta T. High frequency oscillatory
664 ventilation versus conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at
665 or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3)(3):CD002974.
- 666 (36) Thome UH, Carlo WA. High-frequency ventilation in neonates. *Am J Perinatol*
667 2000;17(1):1-9.
- 668 (37) Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus
669 conventional ventilation in preterm infants with pulmonary dysfunction: systematic review and
670 meta-analyses. *Pediatrics* 1997 Nov;100(5):E6.

- 671 (38) Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. Elective high frequency oscillatory
672 ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants.
673 Cochrane Database Syst Rev 2007 Jul 18;(3)(3):CD000104.
- 674 (39) Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory
675 ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants.
676 Cochrane Database Syst Rev 2003;(4)(4):CD000104.
- 677 (40) Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Cumulative metaanalysis of high-frequency
678 versus conventional ventilation in premature neonates. Am J Respir Crit Care Med 2003 Nov
679 15;168(10):1150-1155.
- 680 (41) McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in
681 the neonate. Cochrane Database Syst Rev 2005 Jul 20;(3)(3):CD003666.
- 682 (42) Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Meta-regression analysis of high-frequency
683 ventilation vs. conventional ventilation in infant respiratory distress syndrome. Intensive Care
684 Med 2007 Apr;33(4):680-688.
- 685 (43) Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F. Ventilation strategies and outcome in randomised trials
686 of high frequency ventilation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 Nov;90(6):F466-73.
- 687 (44) Bamat NF, Millar DF, Suh SF, Kirpalani H. Positive end expiratory pressure for preterm
688 infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or
689 bronchopulmonary dysplasia. Cochrane database of systematic reviews (Online) JID -
690 100909747 0626.
- 691 (45) Soll RF. Elective High-Frequency Oscillatory Ventilation versus Conventional Ventilation
692 for Acute Pulmonary Dysfunction in Preterm Infants. Neonatology JID - 101286577 EDAT-
693 2012/10/06 06:00 MHDA- 2012/10/06 06:00 CRDT- 2012/10/06 06:00 PHST- 2012/08/30
694 aheadofprint] AID - 000338553 pii] AID - 10.1159/000338553 doi] PST - aheadofprint 1005.
- 695 (46) Cheema IU, Sinha AK, Kempley ST, Ahluwalia JS. Impact of volume guarantee ventilation
696 on arterial carbon dioxide tension in newborn infants: a randomised controlled trial. Early Hum
697 Dev 2007 Mar;83(3):183-189.
- 698 (47) Schulze A, Rieger-Fackeldey E, Gerhardt T, Claire N, Everett R, Bancalari E. Randomized
699 crossover comparison of proportional assist ventilation and patient-triggered ventilation in
700 extremely low birth weight infants with evolving chronic lung disease. Neonatology
701 2007;92(1):1-7.
- 702 (48) Liu CQ, Cui Z, Xia YF, Ma L, Fan LL. Randomized controlled study of targeted tidal
703 volume ventilation for treatment of severe neonatal respiratory distress syndrome. Zhongguo
704 Dang Dai Er Ke Za Zhi 2011 Sep;13(9):696-699.

- 705 (49) Miletin. Comparison of the Assist-Control Ventilation (A/C) with Synchronized Intermittent
706 Mandatory Ventilation (SIMV) in Preterm Neonates Randomized Controlled Trial. 2008-
707 Pediatric Academic Society.
- 708 (50) Salvo V, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Barberi I, Ricotti A, Abella R, et al. First
709 intention high-frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation in premature infants
710 without antenatal glucocorticoid prophylaxis. *Pediatr Crit Care Med* 2012 Jan;13(1):72-79.
- 711 (51) Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory
712 ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants.
713 *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3)(3):CD000104.
- 714 (52) Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical
715 ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan
716 23;(1)(1):CD000456.
- 717 (53) Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited
718 ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*
719 2011;100(3):219-227.
- 720 (54) Chan V, Greenough A. Comparison of weaning by patient triggered ventilation or
721 synchronous intermittent mandatory ventilation in preterm infants. *Acta Paediatr* 1994
722 Mar;83(3):335-337.
- 723 (55) Chan V, Greenough A. Randomised controlled trial of weaning by patient triggered
724 ventilation or conventional ventilation. *Eur J Pediatr* 1993 Jan;152(1):51-54.
- 725 (56) Dimitriou G, Greenough A, Griffin F, Chan V. Synchronous intermittent mandatory
726 ventilation modes compared with patient triggered ventilation during weaning. *Arch Dis Child*
727 *Fetal Neonatal Ed* 1995 May;72(3):F188-90.
- 728 (57) Reyes ZC, Claire N, Tauscher MK, D'Ugard C, Vanbuskirk S, Bancalari E. Randomized,
729 controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized
730 intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics* 2006
731 Oct;118(4):1409-1417.
- 732 (58) D'Angio CT, Chess PR, Kovacs SJ, Sinkin RA, Phelps DL, Kendig JW, et al. Pressure-
733 regulated volume control ventilation vs. synchronized intermittent mandatory ventilation for very
734 low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005
735 Sep;159(9):868-875.
- 736 (59) Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus
737 pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Nov
738 10;(11)(11):CD003666.

- 739 (60) Keszler M, Abubakar K. Volume guarantee: stability of tidal volume and incidence of
740 hypocarbia. *Pediatr Pulmonol* 2004 Sep;38(3):240-245.
- 741 (61) Lista G, Colnaghi M, Castoldi F, Condo V, Reali R, Compagnoni G, et al. Impact of
742 targeted-volume ventilation on lung inflammatory response in preterm infants with respiratory
743 distress syndrome (RDS). *Pediatr Pulmonol* 2004 Jun;37(6):510-514.
- 744 (62) Singh J, Sinha SK, Clarke P, Byrne S, Donn SM. Mechanical ventilation of very low birth
745 weight infants: is volume or pressure a better target variable? *J Pediatr* 2006 Sep;149(3):308-313.
- 746 (63) Singh J, Sinha SK, Alsop E, Gupta S, Mishra A, Donn SM. Long term follow-up of very low
747 birthweight infants from a neonatal volume versus pressure mechanical ventilation trial. *Arch Dis
748 Child Fetal Neonatal Ed* 2009 Sep;94(5):F360-2.
- 749 (64) Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional
750 ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*
751 2000;(2)(2):CD000328.
- 752 (65) Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, Jr, deLemos RA. Prospective randomized comparison
753 of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome.
754 *Pediatrics* 1992 Jan;89(1):5-12.
- 755 (66) Schreiber MD, Gin-Mestan K, Marks JD, Huo D, Lee G, Srisuparp P. Inhaled nitric oxide in
756 premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003 Nov
757 27;349(22):2099-2107.
- 758 (67) High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation
759 in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. *N Engl J Med*
760 1989 Jan 12;320(2):88-93.
- 761 (68) Donn SM, Nicks JJ, Becker MA. Flow-synchronized ventilation of preterm infants with
762 respiratory distress syndrome. *J Perinatol* 1994 Mar-Apr;14(2):90-94.
- 763 (69) Bernstein G, Mannino FL, Heldt GP, Callahan JD, Bull DH, Sola A, et al. Randomized
764 multicenter trial comparing synchronized and conventional intermittent mandatory ventilation in
765 neonates. *J Pediatr* 1996 Apr;128(4):453-463.
- 766 (70) Baumer JH. International randomised controlled trial of patient triggered ventilation in
767 neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 Jan;82(1):F5-
768 F10.
- 769 (71) Beresford MW, Shaw NJ, Manning D. Randomised controlled trial of patient triggered and
770 conventional fast rate ventilation in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal
771 Neonatal Ed* 2000 Jan;82(1):F14-8.

- 772 (72) Cecchini S, Schena E, Silvestri S. An open-loop controlled active lung simulator for preterm
773 infants. *Med Eng Phys* 2011 Jan;33(1):47-55.
- 774 (73) Chen JY, Ling UP, Chen JH. Comparison of synchronized and conventional intermittent
775 mandatory ventilation in neonates. *Acta Paediatr Jpn* 1997 Oct;39(5):578-583.
- 776 (74) D'Angio CT, Chess PR, Kovacs SJ, Sinkin RA, Phelps DL, Kendig JW, et al. Pressure-
777 regulated volume control ventilation vs. synchronized intermittent mandatory ventilation for very
778 low-birth-weight infants: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005
779 Sep;159(9):868-875.
- 780 (75) Heicher DA, Kasting DS, Harrod JR. Prospective clinical comparison of two methods for
781 mechanical ventilation of neonates: rapid rate and short inspiratory time versus slow rate and
782 long inspiratory time. *J Pediatr* 1981 Jun;98(6):957-961.
- 783 (76) Multicentre randomised controlled trial of high against low frequency positive pressure
784 ventilation. Oxford Region Controlled Trial of Artificial Ventilation OCTAVE Study Group.
785 *Arch Dis Child* 1991 Jul;66(7 Spec No):770-775.
- 786 (77) Pohlandt F, Saule H, Schroder H, Leonhardt A, Hornchen H, Wolff C, et al. Decreased
787 incidence of extra-alveolar air leakage or death prior to air leakage in high versus low rate
788 positive pressure ventilation: results of a randomised seven-centre trial in preterm infants. *Eur J*
789 *Pediatr* 1992 Dec;151(12):904-909.
- 790 (78) Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Cullen J, Merton DA, McKee L, et al. High-
791 frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated
792 with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* 1996 Dec;98(6 Pt 1):1035-1043.
- 793 (79) Keszler M, Modanlou HD, Brudno DS, Clark FI, Cohen RS, Ryan RM, et al. Multicenter
794 controlled clinical trial of high-frequency jet ventilation in preterm infants with uncomplicated
795 respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997 Oct;100(4):593-599.
- 796 (80) Carlo WA, Siner B, Chatburn RL, Robertson S, Martin RJ. Early randomized intervention
797 with high-frequency jet ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1990
798 Nov;117(5):765-770.
- 799 (81) Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, Imura S, Inukai K, Okuyama K, et al. A multicenter
800 randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional
801 mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993
802 Feb;32(1):1-10.
- 803 (82) Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The
804 Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and
805 clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996 Dec;98(6 Pt 1):1044-1057.

- 806 (83) Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel W, Varnholt V, et al. A
807 prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared
808 with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving
809 surfactant. *J Pediatr* 1998 Feb;132(2):249-254.
- 810 (84) Plavka R, Kopecky P, Sebron V, Svihovec P, Zlatohlavkova B, Janus V. A prospective
811 randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency
812 oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome.
813 *Intensive Care Med* 1999 Jan;25(1):68-75.
- 814 (85) Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, et al. Prospective
815 randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional
816 ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*
817 2001 Feb;107(2):363-372.
- 818 (86) Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, McArtor RD, Cleary JP, et al. Early high-
819 frequency oscillatory ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in very
820 low birth weight infants: a pilot study of two ventilation protocols. *J Perinatol* 2001
821 Jun;21(4):221-229.
- 822 (87) Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT, et al. High-
823 frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-
824 weight infants. *N Engl J Med* 2002 Aug 29;347(9):643-652.
- 825 (88) Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al. High-
826 frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N*
827 *Engl J Med* 2002 Aug 29;347(9):633-642.
- 828 (89) Van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, Van der Auwera JC. Early use of high frequency
829 ventilation in the premature neonate. *Eur J Pediatr* 2003 Apr;162(4):219-226.
- 830 (90) Craft AP, Bhandari V, Finer NN. The sy-fi study: a randomized prospective trial of
831 synchronized intermittent mandatory ventilation versus a high-frequency flow interrupter in
832 infants less than 1000 g. *J Perinatol* 2003 Jan;23(1):14-19.
- 833 (91) Vento G, Matassa PG, Ameglio F, Capoluongo E, Zecca E, Tortorolo L, et al. HFOV in
834 premature neonates: effects on pulmonary mechanics and epithelial lining fluid cytokines. A
835 randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2005 Mar;31(3):463-470.
- 836 (92) Dani C, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Pratesi S, Caviglioli C, et al. Effects of pressure
837 support ventilation plus volume guarantee vs. high-frequency oscillatory ventilation on lung
838 inflammation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2006 Mar;41(3):242-249.
- 839 (93) Lista G, Castoldi F, Bianchi S, Battaglioli M, Caviglioli F, Bosoni MA. Volume guarantee
840 versus high-frequency ventilation: lung inflammation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal*
841 *Neonatal Ed* 2008 Jul;93(4):F252-6.

- 842 (94) Greenough A, Greenall F, Gamsu HR. Inspiratory times when weaning from mechanical
843 ventilation. *Arch Dis Child* 1987 Dec;62(12):1269-1270.
- 844 (95) Greenough A, Pool J, Gamsu H. Randomised controlled trial of two methods of weaning
845 from high frequency positive pressure ventilation. *Arch Dis Child* 1989 Jun;64(6):834-838.
- 846 (96) Scopesi F, Risso FM, Sannia A, Traggiai C, Arioni C, Zullino E, et al. The proper tidal
847 volume target using volume guarantee ventilation in the course of neonatal respiratory distress
848 syndrome: a crucial endpoint. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 Jul;23(7):692-694.
- 849 (97) Clement KC, Thurman TL, Holt SJ, Heulitt MJ. Neurally triggered breaths reduce trigger
850 delay and improve ventilator response times in ventilated infants with bronchiolitis. *Intensive
851 Care Med* 2011 Nov;37(11):1826-1832.
- 852 (98) Alander M, Peltoniemi O, Pokka T, Kontiokari T. Comparison of pressure-, flow-, and
853 NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol* 2012 Jan;47(1):76-
854 83.
- 855 (99) Hentschel R, Semar N, Guttmann J. Inspiratory capacity at inflation hold in ventilated
856 newborns: A surrogate measure for static compliance of the respiratory system. *Pediatr Crit Care
857 Med* 2012 Mar 28.
- 858 (100) Miedema M, de Jongh FH, Frerichs I, van Veenendaal MB, van Kaam AH. The effect of
859 airway pressure and oscillation amplitude on ventilation in preterm infants. *Eur Respir J* 2012
860 Feb 23.
- 861 (101) Castoldi F, Daniele I, Fontana P, Cavigioli F, Lupo E, Lista G. Lung recruitment maneuver
862 during volume guarantee ventilation of preterm infants with acute respiratory distress syndrome.
863 *Am J Perinatol* 2011 Aug;28(7):521-528.
- 864 (102) Kriakvina OA, Grebennikov VA, Tsylin LE, Volodin NN. Controlled mechanical lung
865 ventilation with guaranteed volume in newborns. *Anesteziol Reanimatol* 2011 Jan-Feb;(1)(1):72-
866 76.
- 867 (103) Miedema M, de Jongh FH, Frerichs I, van Veenendaal MB, van Kaam AH. Changes in
868 lung volume and ventilation during lung recruitment in high-frequency ventilated preterm infants
869 with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2011 Aug;159(2):199-205.e2.
- 870 (104) Vento G, Tana M, Tirone C, Aurilia C, Lio A, Perelli S, et al. Unexpected effect of
871 recruitment procedure on lung volume measured by respiratory inductive plethysmography (RIP)
872 during high frequency oscillatory ventilation (HFOV) in preterm neonates with respiratory
873 distress syndrome (RDS). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Oct;24 Suppl 1:159-162.
- 874 (105) Klingenberg C, Wheeler KI, Owen LS, Kaaresen PI, Davis PG. An international survey of
875 volume-targeted neonatal ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Mar;96(2):F146-8.

- 876 (106) Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr* 2007
877 Jan;74(1):73-77.
- 878 (107) Jobe AH. Glucocorticoids, inflammation and the perinatal lung. *Semin Neonatol* 2001
879 Aug;6(4):331-342.
- 880 (108) Ballard PL. Scientific rationale for the use of antenatal glucocorticoids to promote fetal
881 development. *Pediatr Rev* 2000 May;1(5):E83-90.
- 882 (109) Tissieres P, Myers P, Beghetti M, Berner M, Rimensberger PC. Surfactant use based on the
883 oxygenation response to lung recruitment during HFOV in VLBW infants. *Intensive Care Med*
884 2010 Jul;36(7):1164-1170.
- 885 (110) Kresch MJ, Clive JM. Meta-analyses of surfactant replacement therapy of infants with birth
886 weights less than 2000 grams. *J Perinatol* 1998 Jul-Aug;18(4):276-283.
- 887

Figure 1. Search results and selection process.

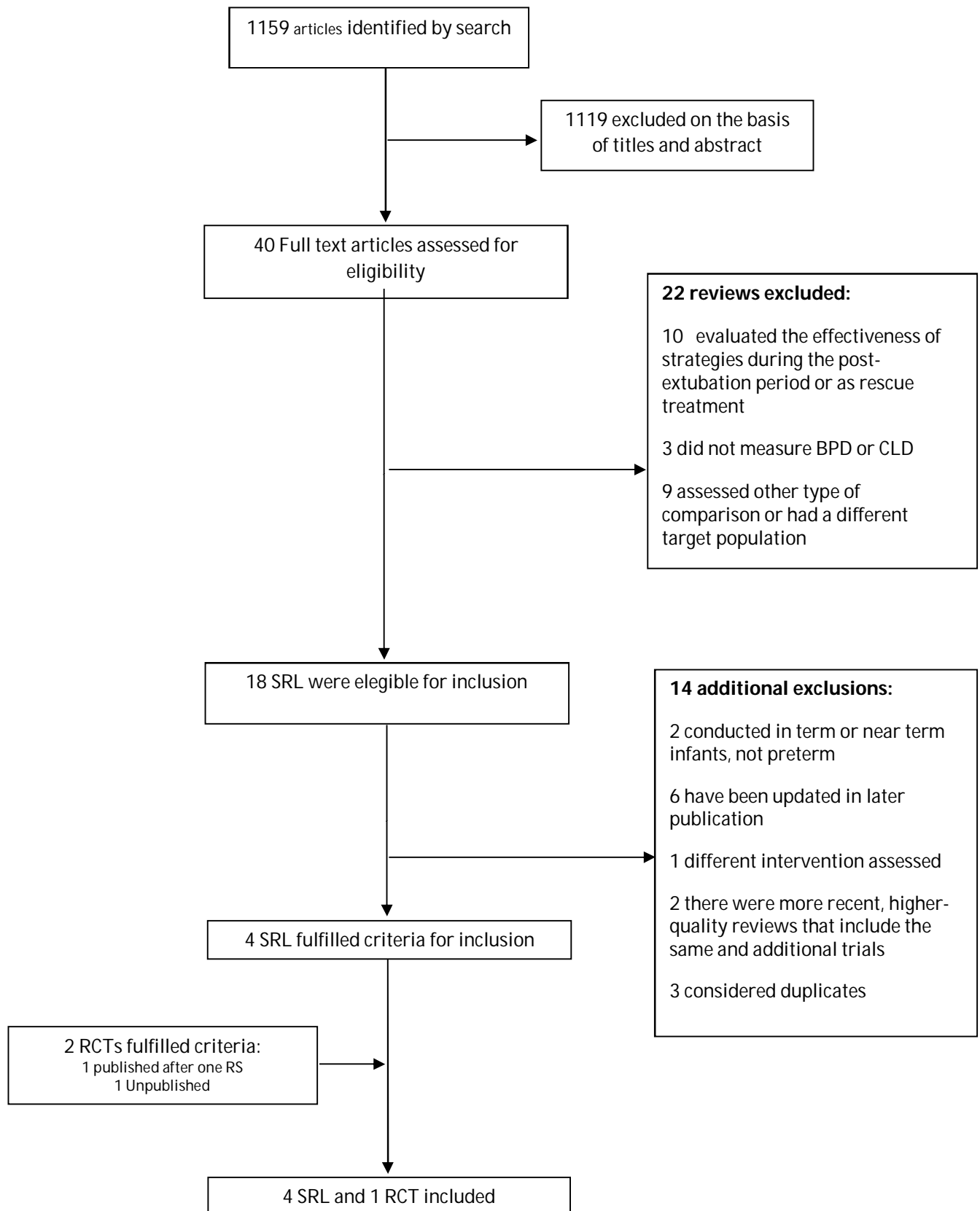


Table 1. Selected SRL and RCTs by type of comparison addressed

Author. year	Interventions	Population (trials)	Relevant outcomes for this review	Comment of publication status
Comparison 1. Comparison of Conventional Mechanical Ventilation strategies				
<i>SR comparing CVM patient trigger modes (synchronized modes)</i>				
Greenough. 2008	AC/SIMV vs. CMV; PRVCV vs. SIMV HFPPV vs.. CMV; The PS+SIMV vs. SIMV comparison was not included in this synthesis of evidence because were assessed as weaning strategies.	Preterm and term neonates <4 weeks of age requiring assisted ventilation (12 trials). No subgroup analysis was reported. Only trials including preterm infants with RDS were included in this overview synthesis of evidence.	Death during the first 28 days; air leaks (pneumothorax or pulmonary interstitial emphysema); severe IVH (grades III and IV); BPD (oxygen dependency beyond 28 days); moderate/severe BPD (oxygen/respiratory support beyond 36 w PMA); death prior to discharge.	No previous publications on the Cochrane Library. Last updated search: August 2007.
<i>SR comparing CVM modes in which the inspiratory cycle is terminated</i>				
Wheeler. 2010	Volume-targeted vs.. pressure-limited ventilation modes of mechanical ventilation. The review only included studies comparing VTV modes of ventilation against PLV modes.	Preterm and term neonates with less than 28 days of corrected age receiving mechanical ventilation with intermittent positive pressure ventilation at the time of study entry. Neonates of all gestational ages and both paralyzed and non-paralyzed infants were eligible. (12 trials).	Death in hospital (before discharge. prior to 28 d. or prior to 36 w PMA); BPD (supplemental oxygen at 28 d); CLD (supplemental oxygen at 36 w PMA); air-leak syndrome (pneumothorax. pulmonary or interstitial emphysema); IVH grade III or IV; PVL and PDA.	This publication updated the previous Cochrane review: McCallion 2005. Duplicate publication in <i>Nenatology</i> 2011 Last updated search: January 2010.
Continued...				

CMV: conventional mechanical ventilation; AC: assist-control ventilation; SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation; PRVCV: pressure-regulated volume control ventilation; HFPPV: high frequency positive pressure ventilation using a conventional ventilator delivering respiratory rates >72 bpm; PS: pressure support ventilation; VTV: Volume target ventilation; PLV: pressure limited ventilation; IVH: Intraventricular haemorrhage; BPD: bronchopulmonary dysplasia; PM: postmestrual age; CLD: chronic lung disease; PVL: periventricular leucomalasia; PDA: patent ductus arteriosus.

Table 1. Selected SRL and RCTs by type of comparison addressed (...continuation)

Author. year	Interventions	Population (trials)	Relevant outcomes for this review	Comment of publication status
Comparison 2. Any form of high-frequency ventilation vs.. conventional ventilation				
<i>SR comparing HFJV vs.. CMV</i>				
Bhuta. 1998	HFJV vs.. CMV used early in the course of RDS or soon after mechanical ventilation was started (as elective strategy). CMV implied time-cycled. pressure-limited ventilation with respiratory rates of approximately 30-80/min.	Preterm infants (<35 w GA or <2000gr) with pulmonary dysfunction mainly due to respiratory distress and who required IPPV (3 trials). Reported on surfactant replacement therapy subgroup based on 2 trials.	Mortality at 28-30 days and before discharge; CLD (supplemental oxygen/ MV at 28 d. and supplemental oxygen / MV at 36 w PMA); pulmonary air leak syndrome (pneumothorax. pulmonary interstitial emphysema or pneumoperitoneum); IVH grades III or IV. PVL.	No previous publications on the Cochrane Library. It includes the same trials on HFJV as Bollen 2003 and Thome 2005. Last updated search: November 2002.
<i>SR or RCT comparing HFJV vs.. CMV</i>				
Cools. 2009	HFOV vs.. CMV used early in the course of RDS soon after mechanical ventilation had started.	Preterm or low birth weight infants with pulmonary dysfunction. mainly due to RDS. who required IPPV (17 trials). Reported on surfactant replacement therapy. low/high volume strategy. birth weight. type of oscillator. and management on CMV subgroups.	Mortality at 28-30 d and at term equivalent age; CLD (oxygen dependency at 28-30 d - with and without chest X-ray changes. and oxygen dependency or assisted ventilation at 36-37 w PMA); death at discharge. pulmonary air leak; IVH grades III or IV. PVL. Mechanical ventilation duration (hrs); reintubation; nasal CPAP support (hrs); duration of stay in NICU; failure of treatment; air leak, pulmonary hemorrhage, O2 at 36 wks; PDA, ROP; NEC; Second dose surfactant neonatal death; IVH I PVL	Updated several previous Cochrane Reviews: Bhuta 1997. Henderson–Smart 2000. 2001. 2003. and 2007. Includes the same trials on HFOV as Bollen 2007 and Thome 2005. Related publication of individual patient level data meta-analysis in Lancet. Cools 2010. Last updated search: May 2012 New report of original research
Salvo 2012	HFOV vs.. CMV used early in the course of RDS soon after mechanical ventilation had started	VLBW infants, delivered at 30 weeks gestation, and not supplemented with antenatal corticoids.		



Table 2. Evidence for the need for supplemental oxygen or ventilator support at 28 days (BPD at 28 days)

Comparison	Trials (infants)	Results			GRADE Quality of Evidence	
		Experimental	Control	RR (CI 95%)	Quality	Comments
All preterm infants						
<i>CMV strategies</i>						
AC- SIMV vs. CMV	4 (805)	125/406	134/399	0.91 (0.75, 1.12)	Low	Serious design limitations Serious imprecision
HFPPV vs. CMV	3 (585)	60/299	53/286	1.09 (0.78, 1.51)	Low	Serious imprecision; Serious design limitations
VTV vs. PLV	1 (53)	3/30	4/23	0.58 (0.14, 2.32)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
<i>HFV vs. CMV</i>						
HFOV vs. CMV	8 (1719)	363/845	376/874	1.01 (0.90, 1.11)	Low	Serious imprecision serious design limitations
HFJV vs. CMV	3 (204)	66/104	71/100	0.90 (0.74, 1.09)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Receiving surfactant						
HFJV vs. CMV	2 (170)	58/86	60/84	0.94 (0.77, 1.15)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Infants less than 1000g						
VTV vs. PLV	1 (17)	2/12	1/5	0.83 [0.10, 7.24]	Very Low	Very Serious imprecision Serious design limitations
Age at randomization <12h						
HFOV vs. CMV	7 (1167)	289/579	300/588	0.98 (0.88, 1.09)	Low	Serious imprecision Serious design limitations

CMV: conventional mechanical ventilation; AC: assist-control ventilation; SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation; PRVCV: pressure-regulated volume control ventilation; HFPPV: high frequency positive pressure ventilation using a conventional ventilator delivering respiratory rates >72 bpm; PS: pressure support ventilation; VTV: Volume target ventilation; PLV: pressure limited ventilation; HFJV: high frequency jet ventilation; HFOV: high frequency oscillatory ventilation.

Table 3. Evidence for the need of supplemental oxygen or ventilator support at 36 weeks PMA (BPD at 36 weeks)

Comparison	Trials (infants)	Results		RR (CI 95%)	GRADE Quality of Evidence	
		Experimental	Control		Quality	Comments
All preterm infants						
<i>CMV strategies</i>						
AC- SIMV vs. CMV	2 (1310)	170/658	187/652	0.90 (0.75, 1.08)	Low	Serious design limitations Serious imprecision Very serious desiring limitations
PRVCV vs. CMV	1 (185)	27/93	32/92	0.83 (0.55, 1.27)	Low	Serious design limitations. Serious imprecision
VTV vs. PLV	3 (178)	21/95	26/83	0.73 (0.45, 1.18)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
<i>HFV vs. CMV</i>						
HFOV vs. CMV	16 (2447)	408/1219	457/1228	0.89 (0.88, 0.99)	Moderate	Serious design limitations
HFJV vs. CMV	2 (170)	17/86	28/84	0.59 (0.35, 0.99)	Moderate	Serious design limitations
Receiving early /prophylactic surfactant						
HFOV vs. CMV	15(2360)	405/1190	447/1170	0.86 (0.78, 0.96)	Moderate	Serious design limitations
HFJV vs. CMV	2 (170)	17/86	28/84	0.59 (0.35, 0.99)	Moderate	Serious design limitations
Infants less than 1000g						
VTV vs. PLV	3 (79)	13/42	16/37	0.86 (0.49, 1.50)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Age at randomization <12h						
PRVCV vs. SIMV	1 (185)	27/93	32/92	0.83 (0.55, 1.27)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
HFOV vs. CMV	12 (1933)	325/965	381/968	0.85 (0.76, 0.95)	Moderate	Serious design limitations

Table 4. Evidence for neonatal death or death before discharge

Comparison	Trials (infants)	Results			GRADE Quality of Evidence	
		Experimental	Control	RR (CI 95%)	Quality	Comments
All preterm infants						
<i>CMV strategies</i>						
AC-SIMV vs. CMV	5 (1729)	135/871	112/858	1.19 (0.95, 1.49)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
PRVCV vs. CMV	1 (211)	13/104	13/107	1.03 (0.50, 2.11)	Moderate	Serious imprecision
HFPPV vs. CMV	3 (585)	77/299	92/286	0.80 (0.62, 1.03)	Moderate	Serious imprecision
VTV vs. PLV	3 (180)	11/96	17/84	0.55 (0.28, 1.11)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
<i>HFV vs. CMV</i>						
HFOV vs. CMV	16 (2973)	253/1482	259/1491	0.98 (0.84, 1.14)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
HFJV vs. CMV	3 (245)	19/123	22/122	0.86 (0.49, 1.50)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Receiving surfactant						
HFOV vs. CMV	14 (2820)	240/1401	248/1419	0.98 (0.83, 1.14)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
HFJV vs. CMV	2 (203)	16/102	17/101	0.93 (0.5, 1.75)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Infants less than 1000g						
VTV vs. PLV	3 (81)	7/43	11/38	0.58(0.25, 1.35)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Age at randomization <12h						
HFOV vs. CMV	11 (2267)	193/1130	203/1137	0.95 (0.80, 1.13)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
PRVCV vs. CMV	1 (111)	13/104	13/107	1.03 (0.50, 2.11)	Low	Serious imprecision Serious design limitations

Table 5. Evidence for any pulmonary air- leak syndromes

Comparison	Trials (infants)	Results			GRADE Quality of Evidence	
		Experimental	Control	RR (CI 95%)	Quality	Comments
All preterm infants						
<i>CMV strategies</i>						
HFPPV vs. CMV*	3 (585)	71/299	102/286	0.65 (0.51, 0.83)	Moderate	Serious design limitations
VTV vs. PLV*	3 (180)	4/96	7/84	0.48 (0.15, 1.58)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
AC- SIMV vs. CMV	6 (1769)	104/891	99/878	1.03 (0.80, 1.34)	Very Low	Serious imprecision Very serious design limitations
<i>HFV vs. CMV</i>						
HFOV vs. CMV	13 (2844)	392/1410	337/1434	1.19 (1.05, 1.34)	Moderate	Serious design limitations
HFjV vs. CMV	2 (172)	28/86	34/86	0.82 (0.55, 1.22)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Receiving surfactant						
HFOV vs. CMV	9 (1764)	93/872	74/892	1.29 (0.97, 1.72)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
HFJV vs. CMV	1 (130)	18/65	23/65	0.78 (0.47, 1.31)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Infants less than 1000g						
VTV vs. PLV	2 (23)	2/14	1/9	0.83 (0.10, 7.24)	Very Low	Very Serious imprecision Serious design limitations
Age at randomization <12h						
HFOV vs. CMV	10 (1308)	69/650	68/658	1.05 (0.78, 1.43)	Very Low	Serious design limitations Serious imprecision Inconsistency in results

Table 6. Evidence for intra-ventricular hemorrhage grades 3 or 4

Comparison	Trials (infants)	Results			GRADE Quality of Evidence	
		Experimental	Control	RR (CI 95%)	Quality	Comments
All preterm infants						
<i>CMV strategies</i>						
AC-SIMV vs. CMV	5 (1729)	68/871	65/858	1.03 (0.74, 1.43)	Very low	Serious imprecision Very Serious design limitations
PRVCV vs. CMV	1 (203)	8/101	12/102	0.67 (0.29, 1.58)	Very low	Serious imprecision Very serious design limitations
VTV vs. PLV	3 (178)	6/95	8/83	0.68 (0.26, 1.81)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
<i>HFV vs. CMV</i>						
HFOV vs. CMV	17(3703)	282/1837	262/1866	1.10 (0.94, 1.28)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
HFJV vs. CMV	2 (193)	24/98	17/95	1.37 (0.79, 2.37)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Receiving surfactant						
HFOV vs. CMV	15 (2965)	191/1473	193/1492	1.00 (0.83, 1.21)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
HFJV vs. CMV	2 (193)	24/98	17/95	1.37 (0.79, 2.37)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Infants less than 1000g						
VTV vs. PLV	2 (21)	0/13	4/8	0.17 (0.03, 0.95)	Moderate	Serious design limitations
Age at randomization <12h						
HFOV vs. CMV	12 (2412)	155/1202	161/1210	0.97 (0.79, 1.19)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
PRVCV vs. CMV	1 (203)	8/101	12/102	0.67 (0.29, 1.58)	Very low	Serious imprecision Very serious design limitations

Table 7. Evidence for periventricular leukomalacia

Comparison	Trials (infants)	Results			GRADE Quality of Evidence	
		Experimental	Control	RR (CI 95%)	Quality	Comments
All preterm infants						
<i>CMV strategies</i>						
VTV vs. PLV	3 (178)	3/95	7/83	0.37 (0.10, 1.38)	Low	Serious design limitations Serious imprecision
<i>HFV vs. CMV</i>						
HFOV vs. CMV	16 (3617)	110/1791	103/1826	1.09 (0.84, 1.41)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
HFJV vs. CMV	2 (183)	14/93	11/90	1.24 (0.59, 2.61)	Very Low	Serious unexplained inconsistency $I^2 = 86\%$ Very Serious imprecision Serious design limitations
Receiving surfactant						
HFOV vs. CMV	14 (2866)	72/1425	77/1441	0.94 (0.69, 1.28)	Low	Serious risk of bias Serious design limitations
HFJV vs. CMV	2 (183)	14/93	14/ 90	1.24 (0.59, 2.61)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Infants less than 1000g						
VTV vs. PLV	3 (79)	2/42	5/37	0.38 (0.10, 1.53)	Low	Serious imprecision Serious design limitations
Age at randomization <12h						
HFOV vs. CMV	12 (2359)	57/1176	65/1183	0.88 (0.63, 1.24)	Low	Serious imprecision Serious design limitations

CMV: conventional mechanical ventilation; AC: assist-control ventilation; SIMV: synchronized intermittent mandatory ventilation; PRVCV: pressure-regulated volume control ventilation; HFPPV: high frequency positive pressure ventilation using a conventional ventilator delivering respiratory rates >72 bpm; PS: pressure support ventilation; VTV: Volume target ventilation; PLV: pressure limited ventilation; HFJV: high frequency jet ventilation; HFOV: high frequency oscillatory ventilation.

4.4. Publicación N° 4

El estudio de casos y controles realizado con el fin de alcanzar los objetivos 2.2.1. y 2.2.2. *"Identificar los factores del recién nacido, de la madre y del manejo clínico neonatal, asociados a la displasia broncopulmonar en la población de recién nacidos prematuros en Colombia"* e *"Identificar las diferencias en las características de la población, o en las prácticas de cuidado respiratorio que puedan explicar la alta variabilidad observada en la incidencia de la DBP entre las diferentes poblaciones y ciudades"* dio origen a la publicación:

Rojas MX, Rojas MA, Lozano JM, Rondón MA, Charry LP. Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors. ISRN Pediatr.;2012:685151. Epub 2012 Jul 5. PubMed PMID: 22830042; PubMed Central PMCID:PMC3399399.

Factor de impacto (2012): 1.167

Research Article

Regional Variation on Rates of Bronchopulmonary Dysplasia and Associated Risk Factors

María Ximena Rojas,¹ Mario Augusto Rojas,² Juan Manuel Lozano,³
Martín Alonso Rondón,¹ and Laura Patricia Charry¹

¹Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá 110001, D.C., Colombia

²Division of Neonatology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA

³Division of Research and Information, College of Medicine, Florida International University, Miami, FL, USA

Correspondence should be addressed to María Ximena Rojas, mxrojas@javeriana.edu.co

Received 6 March 2012; Accepted 9 May 2012

Academic Editors: G. J. Casimir, D. L. Jeppesen, S. K. Patole, and T. F. Yeh

Copyright © 2012 María Ximena Rojas et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. An abnormally high incidence (44%) of bronchopulmonary dysplasia with variations in rates among cities was observed in Colombia among premature infants. **Objective.** To identify risk factors that could explain the observed high incidence and regional variations of bronchopulmonary dysplasia. **Study Design.** A case-control study was designed for testing the hypothesis that differences in the disease rates were not explained by differences in city-of-birth specific population characteristics or by differences in respiratory management practices in the first 7 days of life, among cities. **Results.** Multivariate analysis showed that premature rupture of membranes, exposure to mechanical ventilation after received nasal CPAP, no surfactant exposure, use of rescue surfactant (instead of early surfactant), PDA, sepsis and the median daily FIO₂, were associated with a higher risk of dysplasia. Significant differences between cases and controls were found among cities. Models exploring for associations between city of birth and dysplasia showed that being born in the highest altitude city (Bogotá) was associated with a higher risk of dysplasia (OR 1.82 95% CI 1.31–2.53). **Conclusions.** Bronchopulmonary dysplasia was mainly explained by traditional risk factors. Findings suggest that altitude may play an important role in the development of this disease. Prenatal steroids did not appear to be protective at high altitude.

1. Introduction

Despite all the advances in the care of premature infants with respiratory distress syndrome (RDS), including the use of antenatal steroids and early management with surfactant, bronchopulmonary dysplasia (BPD) continues to be a major cause of chronic morbidity among this population. There are large variations in the incidence and severity of this disease. According to the National Institutes of Health of USA (NICHD) consensus [1], mild BPD is defined as a need for supplemental oxygen for ≥ 28 days at 36 weeks post-menstrual age (wPMA) or discharge, moderate BPD as supplemental oxygen for ≥ 28 days plus treatment with $< 30\%$ oxygen at 36 wPMA, and severe BPD as supplemental oxygen for ≥ 28 days plus $\geq 30\%$ oxygen and/or positive pressure at 36 wPMA. Currently, the estimated incidence of BPD

defined as need for supplemental oxygen at 36 wPMA in the United States is approximately 30% for premature infants with a birth weight < 1000 grams and $< 7\%$ in infants with a birth weight > 1250 grams or who were at least 30 weeks of gestation at birth [1, 2].

Previous epidemiological studies have identified prematurity, oxygen toxicity, and mechanical ventilation as major risk factors associated with BPD [3–7]. Additional risk factors include perinatal or postnatal infection/inflammation [8–12], pulmonary edema resulting from patent ductus arteriosus (PDA) [12, 13] or excess fluid administration [7, 14, 15], vitamin A deficiency [16], early adrenal insufficiency [17], and, more recently, genetic polymorphism [18].

There is little information about trends in the epidemiology and pathogenesis of BPD in developing countries.

The most recent report of the incidence of BPD in Latin America comes from the NEOCOSUR Neonatal Group study in 1,825 very-low-birth-weight (VLBW) infants born in sixteen hospitals from Argentina, Chile, Paraguay, Peru, and Uruguay [19]. The authors found an incidence of BPD (oxygen requirement at 28 days of life with chronic radiographic changes) of 24.4%. A randomized controlled trial of early bubble nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and surfactant in premature infants conducted in three different cities in Colombia [20] found an incidence of BPD (defined as supplemental oxygen requirement at 36 wPMA) twice as large (44%) as the one observed in less mature premature infants in developed countries or in the NEOCOSUR study. The Colombian trial also revealed significant variations in BPD rates among participating cities: Bogotá 50%, Cali 18%, and Bucaramanga 13%. These cities have different characteristics, the most important being altitude: Bogotá is 2600 meters above sea level (masl), Bucaramanga 959 masl, and Cali 956 masl.

We conducted this study with the aim of identifying environmental, maternal, infant, and therapeutic risk factors associated with BPD in Colombia. We also tested the hypothesis that differences in BPD rates were not explained by differences in city-of-birth-specific population characteristics or by differences in respiratory management practices during the first seven days of infants' life among cities.

2. Materials/Subjects and Methods

This is a nested case-control study based on data collected as part of a multicenter randomized controlled trial carried out by the Colombian Neonatal Research Network in eight neonatal intensive care units (NICUs) located in three cities (Bogotá, Bucaramanga, and Cali) in Colombia. A detailed description of this trial has been published [20]. Briefly, premature infants born between 27 and 31 weeks of gestation with clinical evidence of respiratory distress during the first hour of life, and who did not require intubation as part of their initial resuscitation and stabilization, were placed on bubble nCPAP and then randomized to receive very early surfactant therapy through transient intubation followed by nCPAP or to expectant management on nCPAP alone. A total of 279 premature infants were enrolled in the trial from January 1, 2004 to December 31, 2006. All study sites provided comprehensive continuous care for critically ill neonates and were staffed by trained nurses and specialized physicians with fully equipped and modern neonatal units. Prenatal and neonatal data were collected prospectively until death or discharge. Additional data were collected at 36 wPMA.

The neonatal survival for the population included in the RCT was 90.7%. Neonatal mortality rates were similar among cities. For the present study, all analyses were limited to infants who survived to 36 wPMA. Bronchopulmonary dysplasia was defined as the need for supplemental oxygen for ≥ 28 days at 36 wPMA [1]. The target oxygen arterial saturation (SaO_2) was 92% for infants treated in Bogotá and 96% for those treated in other cities. Given the high altitude in Bogotá it was expected that SaO_2 would be lower than in infants at lower altitudes [21, 22]. Neonates who fell under

this definition were considered as cases. Since we used an epidemiological definition for BPD and we did not have the radiographic findings to confirm BPD cases, to avoid misclassification bias "controls" were all infants who were not receiving supplemental oxygen at 36 wPMA and had required < 20 days of oxygen supplementation or had not required oxygen supplementation at all. Cases and controls were compared to identify risk factors associated with BPD. Relevant exposure data included maternal and infant perinatal characteristics, infant postnatal diagnosis, and respiratory management practices. *Preterm premature rupture of membranes* (PPROM) was defined as > 12 hours, *use of antenatal steroids* as the administration of a complete course (two 12 mg intramuscular doses of betamethasone within 24 hours) of maternal steroids at least 24 hours before delivery, *confirmed chorioamnionitis* as a positive amniotic fluid culture, and *suspected chorioamnionitis* as maternal fever during labor and fetal tachycardia. *Gestational age* (GA) at birth was estimated using the last menstrual period date; when GA was inconsistent with the physical examination, the Ballard score was used [23]. *Small for gestational age* (SGA) was defined as a birth weight < 10 th percentile for age [24]. *PDA* was confirmed by echocardiography and subsequently treated with indomethacin or surgical ligation. *Sepsis* was defined as a clinical deterioration with temperature instability, recurrent apnea, and at least one of the following indications of altered organ function: lethargy, hypoxemia, and increased serum lactate level [25]. Grades *III and IV IVH* were identified by head ultrasound using the Papile et al. criteria [26]. *Air leak syndrome* included radiological evidence of pneumothorax, pneumomediastinum, or pulmonary interstitial emphysema. The *Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP II)* on the day of admission was calculated from clinical data collected prospectively during the first day of life [27]. Respiratory management variables included *type of ventilatory support* received: (a) *only nCPAP* when infants were placed on nCPAP without subsequent mechanical ventilation (MV) during their NICU stay, (b) *nCPAP + MV* when infants on nCPAP met treatment failure criteria and required MV. *Length of MV* was categorized in ≥ 7 days or < 7 days. *Exposure to surfactant* was divided into three categories: (a) *no surfactant exposure* included all infants who did not receive surfactant during the trial, (b) *very early surfactant* included infants administered surfactant within the first hour of life, and (c) *rescue surfactant* included infants administered surfactant after the first hour of life. Exposure to oxygen supplementation was measured by *fraction of inspired oxygen* (FIO_2) registered daily.

Demographic and clinical characteristics of the study population were summarized. To identify differences in the distribution of studied variables between cases and controls, the statistical analysis included hypothesis testing using the Pearson Chi-square test for categorical variables and the Students *t*-test for continuous variables. To explore associations between studied variables and BPD, crude and adjusted odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs) were estimated in a bivariate analysis, followed by a multivariate regression analysis using a log-binomial generalized linear model that included all significant variables in a manual

TABLE 1: Demographic characteristics of population studied by cases and controls.

	All infants <i>n</i> = 212	BPD		<i>P</i>
		Cases <i>n</i> = 64	Controls <i>n</i> = 148	
Maternal age, y, mean ± (SD)	27.2 (6.5)	26.1 (6.0)	27.3 (6.6)	0.205
Male (%)	108 (50.9)	34 (53.1)	74 (50.0)	0.676
Gestational age at birth, wPMA, mean ± (SD)	29.2 (1.3)	28.6 (1.2)	29.3 (1.3)	0.001
Birth weight, grams, mean ± (SD)	1271.2 (283.3)	1155.3 (263.0)	1306.5 (284.2)	0.000
SGA, <i>n</i> (%)	12 (5.7)	3 (4.7)	9 (6.1)	0.688
APGAR score 5 min, median (IR)	9 (8-9)	9 (8-9)	9 (8-9)	0.228
SNAP-II, score, mean ± (SD)	5.7 (9)	7.6 (10.5)	5.4 (8.6)	0.102

BPD: bronchopulmonary dysplasia, wPMA: weeks postmenstrual age, SGA: small for gestational age, SNAP-II: score for neonatal acute physiology, SD: standard deviation, IR: Interquartile range (difference between the value at 75% of cases, and the value at 25% of cases).

forward stepwise approach. The Wilcoxon rank sum test was used to compare the median values between groups and the Generalized Cochran Mantel-Haenszel test to assess the statistical significance of associations between categorical variables.

To determine differences in population characteristics or in respiratory management variables during the first week of life that could explain the differences in BPD rates among cities, a descriptive analysis of selected variables was performed by *city of birth*, followed by a bivariate analysis to identify variables mainly associated with BPD in each city. To identify possible differences in the distribution of studied variables between three cities among cases of BPD, the statistical analysis included hypothesis testing using the Pearson Chi-square test for categorical variables and the Analysis of Variance or Kruskal Wallis test for continuous variables. Multivariate analyses were then conducted to explore associations between *city of birth* and BPD while controlling for differences in population demographic characteristics, post-natal diagnosis, and respiratory management variables during the first seven days of life. With the final sample of cases and controls, the power calculation for the research hypothesis tested was 82%, according to the following parameters: incidence of BPD 30%, type I error probability of 0.05, and expected size effect (odds ratio, OR) of 2.0. Results of all multivariate analyses are expressed as odds ratios (ORs) with their corresponding 95% CI. All analyses were carried out using the SAS program (SAS Institute, Cary, NC).

3. Results

A total of 216 (77.42%) infants survived to 36 wPMA, and four were excluded from the analysis due to missing data or because they did not meet the case or control definitions. The final analysis included 212 infants; 64 (30%) met the definition of BPD.

3.1. Identification of Risk Factors for BPD in the Whole Population. Mean GA and birth weight were lower in the BPD group (Table 1); no differences were observed in other perinatal characteristics between cases and controls. Tables 2

and 3 present the results of bivariate analysis controlling for GA at birth. *Use of rescue surfactant, no surfactant exposure, diagnosis of PDA, chorioamnionitis, and confirmed or suspected PPRM* were variables independently associated to BPD.

Following a stepwise forward approach, the initial logistics model showed that *PPROM, nCPAP + MV, no surfactant exposure, rescue surfactant, PDA, median daily FIO₂* (sub index is not allowed in this website), *and sepsis* were associated with a higher risk of BPD. When *city of birth* was introduced into the model as a control variable, we observed that *median daily FIO₂* and *PDA* lost statistical significance, suggesting the presence of an interaction. We conducted a series of multivariate models testing for interactions between the variables: *city of birth, median daily FIO₂; sepsis and PDA*. The only significant interaction observed was between the variables “*Bogotá as city of birth*” and “*median daily FIO₂*” The results of the final logistic regression model controlling this interaction are showed in Table 4. “*Bogotá as city of birth*” was the most significant independent variable associated with BPD; other variables associated with BPD in the initial model remained significantly associated (Table 4).

3.2. BPD Rates and City-Specific Differences. The distribution of maternal and infant perinatal characteristics, infant post-natal diagnosis, and respiratory management practices in the first seven days of the infants’ life was similar in all cities (Table 5); however, there are statistically significant differences between cases and controls among cities.

The proportion of BPD cases in infants whose mothers received *antenatal steroids* was significantly higher in Bogotá than in any other city. In Bucaramanga, infants with BPD had lower birth weights than infants in Cali or Bogotá. Infants born in Bogotá that required MV after nCPAP (*nCPAP + MV*) and those treated with *rescue surfactant* or *no surfactant exposure* had a higher incidence of BPD compared to infants of similar characteristics born in Cali or Bucaramanga. Infants born in Bogotá had higher median values of daily FIO₂ compared to Bucaramanga and Cali, and infants diagnosed with BPD in Bogotá received higher concentrations of daily supplemental oxygen than controls, while BPD cases in Cali and Bucaramanga did not.

TABLE 2: Distribution of maternal characteristics by BPD status.

Characteristics	All infants <i>n</i> = 212	Cases <i>n</i> = 64	Controls <i>n</i> = 148	BPD			
				<i>P</i>	OR*	95% CI	
Maternal characteristics							
Mean age, <i>n</i> (%)							
<18 years	15 (7.1)	5 (7.8)	10 (6.8)		1.08	0.38	3.08
18–35 years	173 (81.6)	52 (81.3)	121 (81.8)	0.959	1.00		
>35 years	24 (11.3)	7 (10.9)	17 (11.5)		0.97	0.50	1.88
Type of delivery, <i>n</i> (%)							
Vaginal	35 (16.5)	12 (18.8)	23 (15.5)	0.563	1.00		
Cesarean	177 (83.5)	52 (81.3)	125 (84.5)		0.86	0.51	1.43
Multiple gestation <i>n</i> (%)	22 (10.4)	6 (9.4)	16 (10.8)	0.753	0.89	0.44	1.83
Antenatal steroids, <i>n</i> (%)	184 (86.8)	56 (87.5)	128 (86.5)	0.072	1.32	0.63	2.75
PPROM, <i>n</i> (%)	76 (35.8)	30 (46.9)	46 (31.2)	0.028	1.58	1.06	2.36
Duration of rupture of membranes, <i>n</i> (%)							
<24 h	35 (46.1)	12 (40.0)	23 (50.0)	0.275	1.00		
24–48 h	14 (18.4)	5 (16.7)	9 (19.6)		0.76	0.14	4.02
48–72 h	8 (10.5)	2 (6.7)	6 (13.0)		1.76	0.52	5.94
>72 h	19 (25.0)	11 (36.7)	8 (17.4)		1.04	0.45	2.41
Chorio confirmed, <i>n</i> (%)	11 (5.2)	4 (6.5)	7 (4.7)	0.647	1.22	0.54	2.74
Chorio confirmed or suspected, <i>n</i> (%)	39 (18.4)	17 (26.6)	22 (14.9)	0.044	1.60	1.04	2.47

Chorio: chorioamnionitis, PPRM: preterm premature rupture of membranes.

In relation to postnatal diagnosis during the first 7 days of life, the diagnosis of PDA was higher in Bucaramanga, but the largest proportion of BPD cases in infants with PDA was observed in Bogotá. The diagnosis of sepsis was also more frequent in Bucaramanga and Cali, but the largest proportion of BPD cases among infected infants was seen in Bogotá, followed by Cali and Bucaramanga ($P < 0.0001$).

Bivariate analysis stratified by *city of birth* (Table 5) showed the following: for infants born in Bogotá, the diagnosis of *sepsis* in the first seven days of life and the incremental levels of *daily median* FIO₂ as variables mainly associated with a higher risk of BPD; for infants born in Cali, *air leak syndrome*, *PPROM*, and *PDA* in the first seven days of life were the variables associated with BPD, while in Bucaramanga *PPROM* was the only significant risk factor associated with BPD.

To explore for associations between *city of birth* and BPD, we generated a logistics model controlling potential confounders. Multivariate results are shown in Table 6; *Bogotá as city of birth* was strongly associated with an increased risk of developing BPD (OR 1.82 95%CI 1.31–2.53). Other variables in the model associated with a higher risk of BPD were *rescue surfactant*, *no surfactant exposure*, *nCPAP + MV*, *median daily* FIO₂, *PDA*, and *sepsis*.

4. Discussion

In this study population, the incidence of BPD was 30%. This rate is higher than the average rates reported in populations

with similar gestational ages in developed countries [1, 2, 5–7]. Our results showed that infants born in Bogotá had nearly twice the risk of developing BPD than infants born in Bucaramanga or Cali, independently of differences in maternal, infant, and therapeutic risk factors. Additionally, Bogotá showed the highest rates of BPD cases associated with the presence of air leak syndrome, exposure to MV, rescue surfactant or no surfactant exposure, PDA, and sepsis, when compared to other cities. It also had the highest values of daily supplemental oxygen to reach the target SaO₂ among all the cities. Exposure to antenatal steroids did not appear to protect infants born in Bogotá from developing BPD.

Because Bogotá is located a higher altitude (more than 2600 masl) than Bucaramanga and Cali, these results could suggest that altitude may play an important role in the pathogenesis of BPD in Colombia. There are few publications on altitude-related disease and pulmonary hemodynamics in pediatric populations, and the altitude where an infant is born has not clearly been proven to be associated with the development of BPD. The effect of living at high altitudes (>2500 masl) on lung diffusion capacity and pulmonary hemodynamics has been described in highland children [28]. As a result of the low partial pressure of oxygen in the environment, oxygen uptake into the lungs is enhanced by increases in minute ventilation, lung compliance, and pulmonary diffusion. The decreased partial pressure of oxygen in the lungs of highland children has also been associated with higher pulmonary artery pressures [28–31]. Several investigators have also found that functional closure of

TABLE 3: Distribution of infant characteristics by BPD status.

Characteristics	All infants	BPD					
		Cases <i>n</i> = 64	Controls <i>n</i> = 48	<i>P</i>	OR*	95% CI	
Sex, <i>n</i> (%)							
Male	108 (50.9)	34 (53.1)	74 (50.0)	0.676	1.10	0.73	1.66
Female	104 (49.1)	30 (46.9)	74 (50.0)		1.00		
Gestational age, <i>n</i> (%)							
27–29 weeks	114 (53.8)	40 (62.5)	74 (50.0)	0.094	1.43	0.93	2.20
30–31 weeks	98 (46.2)	24 (37.5)	74 (50.0)		1.00		
Birth weight, <i>n</i> (%)							
<1000 g	37 (17.4)	14 (21.9)	23 (15.5)	0.301	1.70	0.86	3.38
1000–1500 g	130 (61.3)	40 (62.5)	90 (60.8)		1.30	0.76	2.53
>1500 g	45 (21.2)	10 (15.6)	35 (23.6)		1.00		
SGA <i>n</i> (%)	12 (5.7)	3 (4.7)	9 (6.1)	0.687	0.82	0.30	2.23
Apgar score <5 at 5 min, <i>n</i> (%)	2 (0.94)	0 (0.0)	2 (1.35)	0.350	1.00	0.82	1.21
Mean SNAP II, <i>n</i> (%)							
0 to 10	143 (67.4)	102 (68.9)	41 (64.0)	0.381			
11 to 19	54 (5.5)	36 (24.3)	18 (28.1)				
>20	15 (7.1)	10 (6.8)	5 (7.2)				
PDA (%)	64 (30.2)	30 (46.9)	34 (23.0)	0.001	2.04	1.38	3.03
Air Leak Syndrome (%)	12 (5.7)	6 (9.4)	6 (4.0)	0.124	1.72	0.94	3.16
Sepsis (%)	109 (51.4)	39 (60.9)	70 (47.3)	0.068	1.47	0.98	2.38
IVH grade III or IV (%)	4 (1.90)	1 (1.6)	3 (2.0)	0.820	0.83	0.15	4.56
Ventilatory Support (%)							
nCPAP only	162 (76.4)	37 (57.8)	125 (84.5)	0.000	1		
nCPAP + MV	50 (23.6)	27 (42.2)	23 (15.5)		2.36	1.61	3.46
LOMV ≥ 7 days (%)*	15 (30.0)*	8 (29.6)	7 (30.4)		1.12	0.68	1.84
Use of Surfactant (%)							
Very early	106 (50.0)	20 (31.2)	86 (58.1)	0.000	1		
Rescue	27 (12.7)	18 (28.1)	9 (6.1)		6.16	2.53	15.02
No surfactant	79 (37.3)	26 (40.6)	53 (35.8)		3.53	2.19	5.69
FIO ₂ (median values)	0.53	0.52	0.52	0.102			

Deaths before 36 wPMA are excluded. BPD: bronchopulmonary dysplasia, SGA: small for gestational age, SNAP-II: score for neonatal acute physiology, nCPAP: nasal continuous positive airway pressure, MV: mechanical ventilation, LOMV: length of mechanical ventilation, PDA: patent ductus arteriosus.

TABLE 4: Multivariate analysis predicting BPD for the entire cohort controlled by city of birth *N* = 212.

Variables	OR	95% CI	
Preterm premature rupture of membranes	1.17	1.05	1.31
Ventilatory support (nCPAP + MV)	1.18	1.01	1.38
Use of surfactant (rescue)	1.63	1.28	2.08
Use of surfactant (no surfactant)	1.37	1.12	1.67
City of birth (Bogotá) ¹	1.9	1.46	2.49
FIO ₂ ¹ (median value)	1.58	1.11	2.26
PDA	1.14	1.01	1.28
Sepsis	1.12	1.01	1.26

¹OR adjusted by interaction term between Bogota and FIO₂.

the ductus arteriosus in the newborn is delayed at high altitudes as a consequence of increased pulmonary vascular pressures [32–35]. The transition from oxygenation via the placenta to oxygenation across the formerly fluid-filled lungs is especially precarious in a low-oxygen environment [36]; with the onset of ventilation immediately after birth, the

oxygen tension in the alveolus and pulmonary capillaries of neonates may not increase as expected, resulting in postnatal persistence of fetal circulation [36]. In the absence of pulmonary disorders, normal neonates may experience frequent episodes of arterial oxygen desaturations and hypoxia during the first week of life. Studies comparing healthy infants born at high altitudes (>3100 masl) with infants born at sea level have shown that a week after birth the SaO₂ of high-altitude infants declines, whereas SaO₂ gradually rises after birth or remains constant over time in infants born at sea level [32]. As a result of these events, it is possible that premature infants born at high altitudes have a prolonged transition period and early dependency on high concentrations of oxygen and ventilatory support compared to their counterparts born at lower altitudes. The presence of RDS would enhance ventilation perfusion mismatch leading to more hypoxia, oxygen dependency, oxidative stress, and higher levels of ventilatory support, increasing the risk and severity of BPD. It is also possible that the observed dependency on supplemental oxygen in our population of premature infants is the result of physiological oxygen dependency and not BPD. This may

TABLE 5: Variables assessed by city of birth for all infants studied and for BPD cases.

Characteristics	Bogotá N = 88		Cali N = 79		Bucaramanga N = 45		P*
	All infants	BPD n = 44	All infants	BPD n = 14	All infants	BPD n = 6	
Maternal and infant baseline characteristics							
Maternal age, mean ± (SD)	27.7 (6.2)	27.8 (6.5)	1.00 (0.98; 1.02)	27.4 (6.4)	26.6 (5.6)	1.00 (0.98; 1.01)	0.6607
Antenatal steroids, n (%)	75 (87.2)	38 (50.7)	1.15 (0.84; 1.58)	71 (89.9)	12 (16.9)	0.92 (0.70; 1.22)	<0.0001
Preterm premature rupture of membranes (%)	34 (38.6)	17 (50.0)	0.99 (0.80; 1.24)	32 (40.5)	9 (28.1)	1.19 (1.01; 1.41)	0.1918
Gender, n (%)							
Female	45 (51.1)	21 (46.7)	1	39 (49.4)	7 (17.9)	1	0.0018
Male	43 (48.9)	23 (53.5)	1.07 (0.87; 1.32)	40 (50.6)	7 (17.5)	1.00 (0.84; 1.18)	0.0004
Gestational age at birth, wPMA, mean ± (SD)	29.0 (1.3)	29.0 (1.3)	0.99 (0.91; 1.07)	29.4 (1.4)	28.8 (1.5)	0.95 (0.89; 1.00)	0.0527
Birth weight, grams, mean ± (SD)	1285.6 (290)	1231.4 (261)	1.00 (1.00; 1.00)	1273.2 (286)	1170.4 (267)	1.01 (0.97; 1.06)	0.0380
SGA, n (%)	4 (4.6)	2 (50.0)	1.00 (0.60; 1.66)	5 (6.3)	1 (20.0)	1.02 (0.72; 1.45)	0.5450
Apgar score 5 min, median (IR)	9 (8-9)	9 (8-9)	1.08 (0.97; 1.19)	8 (8-9)	8 (8-9)	0.94 (0.85; 1.03)	0.6286
SNAP-II, mean ± (SD)	5.6 (8.4)	5.9 (8.7)	1.00 (0.99; 1.02)	5.5 (9.1)	4.7 (8.8)	1.00 (0.99; 1.01)	0.8534
Respiratory management variables in the first 7 days of life							
Ventilatory support n (%)							
nCPAP only	70 (79.5)	30 (42.9)	1	54 (68.4)	2 (3.7)	1	<0.0001
nCPAP + MV	18 (20.5)	14 (77.8)	1.42 (1.10; 1.82)	25 (31.6)	12 (48.0)	1.56 (1.33; 1.82)	0.0117
FIO ₂ * (median values)	0.59	0.61	1.52 (1.03; 2.24)	0.46	0.43	1.28 (0.76; 2.15)	0.0103
LOMV, mean ± (SD)	4.3 (1.3)	4.2 (1.4)	0.98 (0.83; 1.15)	3.3 (1.5)	2.89 (1.6)	0.94 (0.83; 1.06)	0.1729
Use of Surfactant, n (%)							
Very early	45 (51.1)	12 (26.7)	1	38 (48.1)	5 (13.2)	1	0.2115
Rescue therapy	12 (13.6)	10 (83.3)	1.76 (1.33; 2.34)	13 (16.5)	8 (61.5)	1.62 (1.32; 2.00)	0.0592
No surfactant	31 (35.2)	22 (71.0)	1.56 (1.27; 1.91)	27 (34.2)	1 (3.6)	0.91 (0.77; 1.07)	<0.0001
Postnatal diagnosis							
Air leak syndrome, n (%)	4 (4.6)	3 (75.0)	1.30 (0.78; 2.15)	6 (7.6)	3 (50.0)	1.42 (1.04; 1.93)	0.2860
PDA (%)	57 (64.8)	25 (43.9)	1.16 (0.93; 1.45)	54 (68.4)	5 (9.3)	1.31 (1.10; 1.55)	<0.0001
Sepsis (%)	32 (36.4)	23 (71.9)	1.38 (1.12; 1.71)	48 (60.8)	11 (22.9)	1.14 (0.96; 1.35)	<0.0001

*Comparison of BPD cases among cities.

TABLE 6: Multivariate analysis exploring associations between BPD and city of birth ($n = 208$).

	OR	95% CI	
City of birth (Bogotá) ¹	1.82	1.31	2.53
City of birth (Cali)	0.80	0.46	1.39
Gender (male)	1.04	0.93	1.15
Gestational age (wPMA)	1.02	0.97	1.07
Birth weight	1.00	1.00	1.00
Antenatal steroids	1.00	0.84	1.18
Preterm premature rupture of membranes	1.18	1.05	1.33
Ventilatory support (nCPAP + MV)	1.15	1.02	1.38
Use of Surfactant (rescue)	1.36	1.10	1.68
Use of Surfactant (no surfactant)	1.19	1.06	1.33
FIO ₂ (median value) ¹	1.54	1.10	2.16
Air Leak syndrome	0.96	0.75	1.24
PDA	1.13	1.00	1.29
Sepsis	1.14	1.01	1.29

¹OR adjusted by interaction term City \times FIO₂ (Lincom statistics). nCPAP: nasal continuous airway pressure, MV: mechanical ventilation, PDA: patent ductus arteriosus.

be due to the fact that the definition used for BPD does not take into account clinical or radiographic changes.

The association between PDA and BPD has previously been documented [4, 12, 37]. It is also possible that the prolonged closure of the PDA may play a role in the pathogenesis of BPD, especially as the pulmonary vascular resistance begins to drop, but we cannot answer this question because we did not assess the duration of the PDA, the presence of pulmonary hypertension, or the presence of pulmonary edema or hemorrhage in this population of infants. Likewise, we did not assess the effect of fluid intake on the development of PDA and BPD because this information was not collected in the initial trial [7, 14, 37, 38]. Previous studies have demonstrated the relationship between the presence of late-onset sepsis, PDA, and the development of BPD [12, 37]. Our study suggests that altitude enhances their negative effects and other traditional risk factors associated with BPD [38]. In our population, *PPROM* was found to be a significant risk factor for BPD while chorioamnionitis was not. This finding could be explained in part because amniocentesis and amniotic culture fluids were not taken routinely in all participating centers as part of the workup for suspected chorioamnionitis in mothers with preterm labor or premature rupture of membranes. The association of BPD with preterm labor and *PPROM* has been well documented in the medical literature [39].

Finally, our study emphasizes the need to minimize MV exposure and offer surfactant replacement therapy within the first hour of life to infants with RDS on NCPAP in order to decrease the incidence of BPD in this population [20, 40, 41].

To summarize, this study suggests that altitude may be an important risk factor associated with increased supplemental oxygen dependency and the development of BPD. Future studies need to determine whether altitude plays a role in the pathophysiology of BPD or if it is just a marker for physiologic oxygen demands. They also need to use a more

accurate definition for BPD, measuring not only the need of supplemental oxygen but also the radiographic findings and clinical signs.

Disclosure

Authors declare that material of this paper is original research, it has not been previously published, and it has not been submitted for publication elsewhere while under consideration.

Conflict of Interests

Authors declare that they do not have any competing financial interests in relation to the work described in this paper. M. A. Rojas, J. M. Lozano, M. A. Rondón, and M. X. Rojas have participated as authors of independent trials supported in part by Abbott Laboratories, SensorMedics Corporation, and Fisher & Paykel Healthcare. Mario Augusto Rojas has acted as a consultant for Fisher & Paykel Healthcare.

Authors' Contribution

M. X. Rojas and M. A. Rojas set together the objectives. M. X. Rojas designed the methodological approach of the study, was responsible of execution of the study and made the data interpretation and writing the paper, also the final review and edition of version to be published. M. A. Rojas reviewed and edited the manuscript, made substantive intellectual contributions to the paper, and gave the final approval of the version to be published. Juan Manual Lozano was responsible for revision of the manuscript and made substantive intellectual contributions to this process and gave the approval of the version to be published. M. A. Rondón conducted the data analysis and made substantive intellectual contributions to the manuscript. L. P. Charry contributed to data collection and revised the final manuscript to be published.

Acknowledgments

The authors thank Sergio Mario Castro, Research Assistant at the Clinical Epidemiology Department of the Pontificia Universidad Javeriana for his contribution during the study process. They also thank all the principal investigators from the Colombian Neonatal Research Network (CNRN) for allowing them to use their data base for this study. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Pontificia Universidad Javeriana. This study was conducted as part of the Doctoral Program in "Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica/Public Health and Biomedical Investigation Methodology" of the Department of Pediatrics and Preventive Medicine, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Professor M. X. Rojas is a Ph.D. candidate in this program. This research was funded by Pontificia Universidad Javeriana and Vanderbilt University. The Wake Forest University and the Florida International University supported the time dedicated by two authors.

References

- [1] A. H. Jobe and E. Bancalari, "Bronchopulmonary dysplasia," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 163, no. 7, pp. 1723–1729, 2001.
- [2] R. A. Ehrenkranz, M. C. Walsh, B. R. Vohr et al., "Validation of the National Institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia," *Pediatrics*, vol. 116, no. 6, pp. 1353–1360, 2005.
- [3] A. A. Hislop, J. S. Wigglesworth, R. Desai, and V. Aber, "The effects of preterm delivery and mechanical ventilation on human lung growth," *Early Human Development*, vol. 15, no. 3, pp. 147–164, 1987.
- [4] M. Palta, D. Gabbert, M. R. Weinstein et al., "Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates," *Journal of Pediatrics*, vol. 119, no. 2, pp. 285–292, 1991.
- [5] L. J. Van Marter, M. Pagano, E. N. Allred, A. Leviton, and K. C. K. Kuban, "Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices," *Journal of Pediatrics*, vol. 120, no. 6, pp. 938–946, 1992.
- [6] T. Farstad and D. Bratlid, "Incidence and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants," *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 83, no. 1, pp. 19–24, 1994.
- [7] D. D. Marshall, M. Kotelchuck, T. E. Young, C. L. Bose, P. A. C. Lauree Kruyer, and T. M. O'Shea, "Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants," *Pediatrics*, vol. 104, no. 6, pp. 1345–1350, 1999.
- [8] P. J. Sanchez and J. A. Regan, "Ureaplasma urealyticum colonization and chronic lung disease in low birth weight infants," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 7, no. 8, pp. 542–546, 1988.
- [9] E. E. L. Wang, H. Frayha, J. Watts et al., "Role of Ureaplasma urealyticum and other pathogens in the development of chronic lung disease of prematurity," *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 7, no. 8, pp. 547–551, 1988.
- [10] A. H. Jobe and M. Ikegami, "Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury," *Respiratory Research*, vol. 2, no. 1, pp. 27–32, 2001.
- [11] L. J. Van Marter, O. Dammann, E. N. Allred et al., "Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants," *Journal of Pediatrics*, vol. 140, no. 2, pp. 171–176, 2002.
- [12] M. A. Rojas, A. Gonzalez, E. Bancalari, N. Claire, C. Poole, and G. Silva-Neto, "Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease," *Journal of Pediatrics*, vol. 126, no. 4, pp. 605–610, 1995.
- [13] T. Farstad and D. Bratlid, "Pulmonary effects of closure of patent ductus arteriosus in premature infants with severe respiratory distress syndrome," *European Journal of Pediatrics*, vol. 153, no. 12, pp. 903–905, 1994.
- [14] L. J. Van Marter, A. Leviton, E. N. Allred, M. Pagano, and K. C. K. Kuban, "Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants," *Journal of Pediatrics*, vol. 116, no. 6, pp. 942–949, 1990.
- [15] A. R. Spitzer, W. W. Fox, and M. Delivoria-Papadopoulos, "Maximum diuresis—a factor in predicting recovery from respiratory distress syndrome and the development of bronchopulmonary dysplasia," *Journal of Pediatrics*, vol. 98, no. 3, pp. 476–479, 1981.
- [16] B. A. Darlow and P. J. Graham, "Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD000501, 2007.
- [17] K. L. Watterberg, J. S. Gerdes, C. H. Cole et al., "Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial," *Pediatrics*, vol. 114, no. 6, pp. 1649–1657, 2004.
- [18] P. Kwinta, M. Bik-Multanowski, Z. Mitkowska, T. Tomasik, M. Legutko, and J. J. Pietrzyk, "Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia," *Pediatric Research*, vol. 64, no. 6, pp. 682–688, 2008.
- [19] J. L. Tapia, D. Agost, A. Alegria et al., "Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants," *Jornal de Pediatria*, vol. 82, no. 1, pp. 15–20, 2006.
- [20] M. A. Rojas, J. M. Lozano, M. X. Rojas et al., "Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial," *Pediatrics*, vol. 123, no. 1, pp. 137–142, 2009.
- [21] J. M. Lozano, O. R. Duque, T. Buitrago, and S. Behaine, "Pulse oximetry reference values at high altitude," *Archives of Disease in Childhood*, vol. 67, no. 3, pp. 299–301, 1992.
- [22] S. Balasubramanian, N. Suresh, R. Raeshmi, and K. Kaarthigeyan, "Comparison of oxygen saturation levels by pulse oximetry in healthy children aged 1 month to 5 years residing at an altitude of 1500 metres and at sea level," *Annals of Tropical Paediatrics*, vol. 28, no. 4, pp. 267–273, 2008.
- [23] J. L. Ballard, J. C. Khoury, K. Wedig, L. Wang, B. L. Eilers-Walsman, and R. Lipp, "New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants," *Journal of Pediatrics*, vol. 119, no. 3, pp. 417–423, 1991.
- [24] G. F. Gonzales and V. Tapia, "Birth weight charts for gestational age in 63 620 healthy infants born in Peruvian public hospitals at low and at high altitude," *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 98, no. 3, pp. 454–458, 2009.
- [25] M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall et al., "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference," *Critical Care Medicine*, vol. 31, no. 4, pp. 1250–1256, 2003.
- [26] L. A. Papile, J. Burstein, R. Burstein, and H. Koffler, "Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm," *Journal of Pediatrics*, vol. 92, no. 4, pp. 529–534, 1978.
- [27] D. K. Richardson, J. D. Corcoran, G. J. Escobar, and S. K. Lee, "SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores," *Journal of Pediatrics*, vol. 138, no. 1, pp. 92–100, 2001.
- [28] K. De Meer, H. S. A. Heymans, and W. G. Zijlstra, "Physical adaptation of children to life at high altitude," *European Journal of Pediatrics*, vol. 154, no. 4, pp. 263–272, 1995.
- [29] K. De Meer, R. Bergman, J. S. Kusner, and H. W. A. Voorhoeve, "Differences in physical growth of Aymara and Quechua children living at high altitude in Peru," *American Journal of Physical Anthropology*, vol. 90, no. 1, pp. 59–75, 1993.
- [30] R. Gamboa and E. Marticorena, "Pulmonary arterial pressure in newborn infants in high altitude," *Archivos del Instituto de Biología Andina*, vol. 4, no. 2, pp. 55–66, 1971.
- [31] F. Sime, N. Banchemo, D. Peñalosa, R. Gamboa, J. Cruz, and E. Marticorena, "Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes," *American Journal of Cardiology*, vol. 11, no. 2, pp. 143–149, 1963.
- [32] S. Niermeyer, E. M. Shaffer, E. Thilo, C. Corbin, and L. G. Moore, "Arterial oxygenation and pulmonary arterial pressure

- in healthy neonates and infants at high altitude,” *Journal of Pediatrics*, vol. 123, no. 5, pp. 767–772, 1993.
- [33] R. Lavadenz, E. Palmero, F. Loma, and R. Carreon, “Patent ductus arteriosus with pulmonary hypertension,” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 47, no. 5, pp. 323–327, 1986.
- [34] C. Y. Miao, J. S. Zuberbuhler, and J. R. Zuberbuhler, “Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 12, no. 1, pp. 224–228, 1988.
- [35] S. Niermeyer, “Cardiopulmonary transition in the high altitude infant,” *High Altitude Medicine and Biology*, vol. 4, no. 2, pp. 225–239, 2003.
- [36] S. Niermeyer, P. A. Mollinedo, and L. Huicho, “Child health and living at high altitude,” *Archives of Disease in Childhood*, vol. 94, no. 10, pp. 806–811, 2009.
- [37] A. Gonzalez, I. R. S. Sosenko, J. Chandar, H. Hummler, N. Claire, and E. Bancalari, “Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less,” *Journal of Pediatrics*, vol. 128, no. 4, pp. 470–478, 1996.
- [38] G. Rocha, O. Ribeiro, and H. Guimarães, “Fluid and electrolyte balance during the first week of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in the preterm neonate,” *Clinics*, vol. 65, no. 7, pp. 663–674, 2010.
- [39] B. H. Yoon, R. Romero, K. S. Kim et al., “A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 181, no. 4, pp. 773–779, 1999.
- [40] R. F. Soll and C. J. Morley, “Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, Article ID CD000510, 2001.
- [41] T. P. Stevens, E. W. Harrington, M. Blennow, and R. F. Soll, “Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD003063, 2007.

CAPITULO 5. DISCUSIÓN

Este trabajo ha evaluado desde varias aproximaciones metodológicas de investigación en salud uno de los aspectos más relevantes en la atención del recién nacido prematuro: “el manejo respiratorio”. El momento más adecuado para administrar la terapia de remplazo de surfactante, el tipo de estrategia de ventilación mecánica o soporte ventilatorio idóneo según el recién nacido prematuro respire o no espontáneamente, la combinación más efectiva de estas intervenciones, los factores que marcan o modifican la incidencia de la displasia broncopulmonar, son entre otros, aspectos que hacían parte de la agenda de investigación vigente en neonatología al inicio de este trabajo(130) y sobre los cuales esta tesis hace cuatro aportes fundamentales:

1. Nueva evidencia sobre la terapia de reemplazo del surfactante pulmonar y el uso de CPAP nasal, como parte del manejo respiratorio temprano del recién nacido prematuro (126)
2. La evaluación y síntesis reproducible de la evidencia publicada hasta Diciembre de 2011 en las principales bases de datos de salud, sobre el uso profiláctico del surfactante pulmonar en los recién nacidos prematuros (131),
3. La evaluación y síntesis reproducible de la evidencia publicada hasta Noviembre de 2012 en las principales bases de datos de salud, sobre las estrategias de soporte ventilatorio invasivas en el manejo temprano del estrés respiratorio o inicio del síndrome de dificultad respiratoria en los recién nacidos prematuros (132)

4. Nuevas hipótesis acerca de potenciales factores de riesgo ambientales asociados a la alta incidencia de displasia broncopulmonar (133).

5.1. Aspectos éticos de las investigaciones realizadas

Esta tesis se desarrolla dentro de un programa de formación en “Metodología de la Investigación Biomédica”, por tanto, no se puede pasar por alto la discusión de los aspectos éticos en los estudios que la componen como parte de la investigación en seres humanos. Particularmente, porque estos estudios involucran la investigación en una población considerada vulnerable (recién nacidos prematuros) y fueron realizados en un país en vías de desarrollo (Colombia). Las consideraciones éticas que se tuvieron presentes en el momento de realizar cada uno de estos estudios ya se presentaron en la sección de métodos, sin embargo se considera relevante discutir aquí la pertinencia de estas investigaciones en el contexto de la investigación en salud en la región donde se desarrollaron (Latinoamérica).

Como es ampliamente conocido, en 1982, el *Council of International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), colaborando con la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó el documento “Propuesta de pautas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos”, con el fin de dar una guía para la aplicación, en países en desarrollo, de los principios éticos establecidos por el Código de Nüremberg y la Declaración de Helsinki. Estas pautas consideraban especialmente la situación cultural y socioeconómica en esos países, así como las normativas nacionales al respecto (134). Más adelante, en 1991, el CIOMS publicó las “Pautas

internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos” y en 1993 las “Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos” que se revisan periódicamente y se encuentran aún vigentes (125).

Las pautas del CIOMS han sido adoptadas por los gobiernos de Latinoamérica para sus legislaciones internas; en Colombia mediante la resolución número 8430 DE 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, como cumplimiento a la ley 10 de 1990 (124).

Estas pautas (18 en total), resaltan acciones para garantizar que la investigación sean conducida según los tres principios éticos fundamentales definidos previamente: 1) el de respeto por las personas (autonomía y protección); 2) el de búsqueda del bien (maximizar los beneficios y minimizar los riesgos) y 3) el de justicia (trato de acuerdo a lo moral y lo recto) (125).

A pesar de esto, hay que destacar que muchas de las discusiones éticas que se dan en la región, nacen como una reacción al incumplimiento frecuente de la pauta 8, específicamente respecto a: “Los riesgos de intervenciones sin posibilidad de beneficio diagnóstico, terapéutico o preventivo directo para el individuo deben justificarse en relación con los beneficios anticipados para la sociedad (conocimiento generalizable)”. Sin embargo, un sinnúmero de investigaciones en el país ocurren como respuesta a debates propios de países desarrollados o a intereses propios de la industria farmacéutica que ha

encontrado en Latinoamérica las circunstancias idóneas para realizar sus investigaciones, relegándose a un segundo plano los problemas propios de la región y con la consecuente pérdida de atención de los aspectos propios de su diversidad étnica y cultural (134).

Es por ello que estudiosos y entendidos del tema en la región (Redbioética-UNESCO <http://www.unesco.org.uy/shs/red-bioetica>) hacen énfasis en que “más allá de los conflictos dictados por la velocidad del desarrollo biotecnocientífico, los países de Latinoamérica y Caribe necesitan buscar respuestas adecuadas y vinculadas al contexto” (134), por lo que han invitado a “reforzar las capacidades regionales y nacionales para identificar y estudiar sus problemas, con el fin de aportar recomendaciones y soluciones adecuadas a su propia realidad” y resaltan que “las investigaciones en Latinoamérica debían ser adecuadas a las necesidades de salud y prioridades de la comunidad, y los protocolos de dichas investigaciones debían ser evaluados por comités que contaran con miembros familiarizados con las costumbres y tradiciones de esa comunidad” (134).

Los estudios realizados dentro de esta tesis responden a esta invitación; fueron desarrollados con el fin de identificar mejores prácticas para el cuidado neonatal y han evaluado aquellas intervenciones disponibles y de fácil adquisición (bajo costo) en países de bajos y medianos ingresos. Además uno de ellos ha tratado de establecer las causas de la alta incidencia de la DBP en el país, estudiando directamente la población afectada y las UCIN que cuidan directamente de estos pequeños.

Todos estos estudios, desde su concepción, fueron propuestos de acuerdo con las pautas del CIOMS (125), las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional para la Armonización (112), y la legislación colombiana sobre la investigación en seres humanos (124). Adicionalmente, sus protocolos fueron evaluados y aprobados por el comité de ética en investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, que cuenta entre sus miembros antropólogos, sociólogos y metodólogos, lo cual lo hace idóneo para cumplir esta tarea.

5.2. Hallazgos a la luz de los estudios publicados previamente

5.2.1. Efectividad de las intervenciones evaluadas para el manejo respiratorio del recién nacido prematuro, en la prevención de la displasia broncopulmonar y de otros desenlaces neonatales indeseables

Los resultados del ECA *“Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure”* (126), apoyan observaciones hechas previamente por otros autores respecto a que entre más temprano se aplique el surfactante pulmonar a los RNP que reciben soporte con CPAP nasal como parte del tratamiento temprano del síndrome de dificultad respiratoria, mejores desenlaces se obtienen. Los estudios previos que evaluaron la administración de surfactante a través de un corto período de intubación endotraqueal en los recién nacidos no ventilados pero soportados con CPAP nasal como parte del manejo inicial del síndrome de dificultad respiratoria, coinciden en informar reducciones entre

el 30% y el 50% en la necesidad de VM, así como reducción en el riesgo de síndromes de escape de aire asociadas al tratamiento combinado de surfactante pulmonar y CPAP nasal (93,135). A pesar que todos estos estudios no han demostrado un impacto importante sobre la DBP con la administración de surfactante y la CPAP nasal cuando ambos son aplicados tempranamente en el curso del síndrome de dificultad respiratoria, la reducción que esta estrategia combinada ha mostrado sobre la necesidad de VM puede, por sí misma, llevar a una reducción en la incidencia de la DBP dada su relación directa con la VM (84,87).

Los resultados de la actualización de la RSL *"Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants"* cuestionan el mayor beneficio asociado previamente al uso de surfactante pulmonar profiláctico en menores de 32 semanas de edad gestacional, y favorecen la aplicación de surfactante pulmonar a necesidad en los RNP que reciben soporte con CPAP nasal en forma profiláctica al momento del nacimiento ya que esta práctica se ha asociado con una reducción en el riesgo de DBP o muerte como desenlace combinado, independientemente de si han sido expuestos en el periodo prenatal a corticoides prenatales. Estos hallazgos se deben principalmente a la aparición de nueva evidencia a partir de los ensayos clínicos realizados por Dunn et al. En 2011 (80) y por el *SUPPORT study group* en 2010 (81) Ambos estudios reportaron que los RNP que recibieron tratamiento con CPAP profiláctico, en comparación con los prematuros que recibieron surfactante profiláctico, tuvieron menor necesidad de VM, menor necesidad de surfactante de tratamiento o de

corticosteroides postnatales, menos días en VM y tenían más probabilidades de estar vivos al completar la primera semana de vida. Adicionalmente, coincidieron en demostrar que no hay diferencias en otros desenlaces neonatales cuando los RNP son estabilizados en la sala de partos, ya sea con CPAP nasal profiláctica o con administración profiláctica de surfactante seguida de extubación rápida a CPAP nasal. Los resultados obtenidos en un estudio similar, realizado por Sandri et al. (100), que evaluó la estrategia de CPAP nasal + surfactante tempranos versus la estabilización profiláctica en CPAP nasal, seguida de surfactante a necesidad, en 208 RNP entre 25 y 28 semanas de edad gestacional, mostraron que en los RNP que respiran espontáneamente tratados con CPAP nasal en sala de partos, el surfactante dado dentro de los 30 minutos del nacimiento como profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria, no fue superior a la administración de surfactante al inicio de los primeros síntomas de estrés respiratorio, en términos de reducción de desenlaces pulmonares ni neurológicos indeseables (100).

Los resultados de estos dos estudios (la RSL y el ECA) y su coincidencia con los hallazgos de otros estudios publicados en la literatura, hacen pensar que la práctica de tratar a los RNP <34 semanas de gestación al nacer que respiran espontáneamente, con CPAP nasal profiláctico al momento del nacimiento seguida de surfactante pulmonar a necesidad, es por ahora la mejor aproximación de manejo del RNP que respira espontáneamente y no presenta otros signos de gravedad (como asfixia neonatal, Apgar por debajo de 3 a los 5 minutos, anomalías congénitas mayores, entre otros) que ameriten su intubación endotraqueal y subsecuente ventilación mecánica.

Esta práctica había sido estudiada previamente con similares resultados por Verder et al. desde 1994 (136) y luego en un ECA que incluyó 60 RNP <30 semanas de gestación, sometidos a CPAP nasal en sala de partos inmediatamente después del nacimiento y que recibieron surfactante temprano según necesidad a través del procedimiento INSURE (*intubation – surfactant – rapid - extubation*)(137). Esta práctica (CPAP nasal profiláctico, seguida de surfactante pulmonar a necesidad aplicado por INSURE), ha sido adoptada por más de 10 años en varios países de Escandinavia por lo que se conoce como “la estrategia escandinava” y ha mostrado resultados exitosos en el manejo del RNP (92,135,136,138). Un estudio histórico realizado en Estocolmo, 5 años después de adoptada la estrategia escandinava, mostró una reducción del 50% en las tasa de VM (135). Esta estrategia parece ser además la más indicada en los RNP cuya madre ha recibido curso completo de esteroides ya que el surfactante profiláctico en estos RNP parece no agregar ningún beneficio según los resultados obtenidos en la síntesis de la evidencia realizada para éste subgrupo de población como parte de nuestra RSL (131).

Teniendo en cuenta que esta práctica limita el uso de surfactante a los RNP que realmente muestran tener insuficiencia del mismo, llama la atención que no haya sido igualmente acogida, desde hace tiempo, como práctica de rutina en las UCIN de los países occidentales al tratarse además una estrategia de bajo costo y por tanto accesible para países de bajos ingresos. La CPAP se introdujo en la década de 1970 y en el año 1987 mostraba ya un beneficio importante sobre otras prácticas de manejo del RN; en ese año, Avery et al.

(139) publicaron un estudio con 1.625 recién nacidos que presentaron peso al nacer entre 700g y 1.500g admitidos a ocho UCIN en América del Norte. Este estudio encontró que la UCIN que presentaba los mejores los resultados en recién nacidos de bajo peso al nacer y la incidencia más baja de DBP (la UCIN del Presbyterian Hospital en Columbia), regularmente colocaba en CPAP a todos los RNP que mostraban signos de síndrome de dificultad respiratoria. Sólo hasta después de 2002, a partir de los resultados de la RSL realizada por Ho et al. (98), para determinar si la presión de distensión continua reducía la necesidad de ventilación con presión positiva intermitente y la morbilidad asociada en RNP que respiraban espontáneamente, se empezó a introducir en la UCIN como una alternativa de cuidado, dado que los metanálisis mostraron que el manejo con CPAP nasal estaba asociado a menor riesgo de insuficiencia respiratoria y mortalidad, aunque se asociaba con un mayor riesgo de neumotórax. Desde entonces ha sido objeto de múltiples estudios que coinciden en reportar reducciones en la necesidad de VM y en el tiempo de VM asociadas al uso de CPAP nasal (91-94). Su uso ha mostrado resultados exitosos también en los RNP más pequeños (<28 semanas de edad gestacional al nacer), que usualmente se trataban con intubación y VM desde el momento del nacimiento (140).

Los dos estudios de evaluación económica realizados paralelamente a esta tesis ayudan a responder los interrogantes sobre el impacto económico de estas estrategias de manejo del RNP en un país de medianos ingresos (141). El primero de estos análisis (Anexo 2) se realizó con el objetivo de determinar el costo-efectividad relativo de las tres prácticas de manejo

respiratorio más comúnmente usadas en Colombia para el manejo del RNP, que no incluyen la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria sino el tratamiento temprano ante la aparición de los primeros signos de estrés respiratorio o inicio del síndrome de dificultad respiratoria. Las estrategias comparadas fueron la CPAP nasal sólo (con la disponibilidad de aplicar surfactante para tratamiento o de rescate), la VM+ surfactante y la CPAP nasal+ surfactante; en estas dos últimas estrategias el surfactante sería administrado durante las 2 primeras horas de vida. En este análisis económico, la estrategia de manejo con CPAP nasal sólo resultó ser la estrategia con mayor efectividad para evitar los desenlaces de muerte o DBP y también la estrategia menos costosa, lo que dio como resultado que esta estrategia fuese dominante frente a sus dos comparadores. Adicionalmente, según el umbral establecido de disposición a pagar para el país, resultó ser también una estrategia costo-efectiva para la población general de RNP. Para el grupo de RNP menores de 28 semanas de edad gestacional, la estrategia de CPAP nasal + surfactante se mostró como la de mayor eficiencia, dado que con esta estrategia se obtuvo mayor efectividad y un costo incremental muy bajo con relación al CPAP nasal solo, por lo cual se justificaría la inversión adicional para obtener mejores resultados en salud para este grupo de edad. En todos los casos la estrategia de VM + surfactante mostró ser una estrategia poco efectiva para reducir el desenlace combinado de DBP o muerte y estar asociada a mayores costos de atención (Anexo 2).

El segundo análisis económico apoya la práctica de tratar a los RNP <30 semanas de gestación al nacer que respiran espontáneamente, con CPAP

nasal profiláctico al momento del nacimiento seguida de surfactante pulmonar temprano a necesidad (Anexo 3). Este análisis se llevó a cabo como parte del desarrollo de las recomendaciones de la Guía de Atención Integral del Recién Nacido con Trastornos Respiratorios, que se realizó en Colombia para el Ministerio de Salud y COLCIENCIAS durante 2011 y tuvo como objetivo identificar la estrategia más costo-efectiva para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en RNP con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas. Las estrategias evaluadas fueron la CPAP nasal + surfactante, la CPAP nasal solo y la práctica actual en el país, que no incluye profilaxis. Los resultados mostraron que la estabilización con CPAP nasal aplicada a todo RNP entre 27 y 31 semanas de gestación dentro de los primeros 5 a 15 minutos es la intervención profiláctica más costo-efectiva para prevenir el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria, por estar asociada a menores costos de intervención además de menores tasas de mortalidad y comorbilidades neurológicas asociadas en el periodo neonatal (Anexo 3).

A pesar de los beneficios mostrados hasta aquí por la estrategia de manejo del RNP con CPAP nasal profiláctico, puede que en un futuro cercano esta práctica sea reemplazada por la NIPPV. Según los resultados de las dos revisiones sistemáticas realizadas recientemente, una por nosotros (no publicada - Anexo 1) y otra por Meneses et al. (142), la NIPPV en comparación con la CPAP nasal, se asocia a menor necesidad de VM en las primeras 72 horas de vida en los RNP que la reciben como parte inicial del tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, aunque aún no se han

demostrado beneficios sobre otros desenlaces neonatales o de su uso como intervención profiláctica del síndrome de dificultad respiratoria del RNP.

Con respecto a las estrategias de ventilación invasiva, el resultado final de la *overview "Ventilation strategies for the early treatment of intubated preterm infants: Effect on Bronchopulmonary dysplasia and other important neonatal outcomes"*, es preocupante en cuanto deja desprovistas de un sustento científico válido a la mayoría de las prácticas más utilizadas actualmente en las UCIN para tratar a los RNP que requieren intubación endotraqueal y VM. Según los resultados de la encuesta más recientemente publicada sobre las prácticas de ventilación en los recién nacidos en las UCIN de 21 países europeos, el 85% de los RNP observados fueron tratados con VMC, la ventilación limitada por presión era el modo más utilizado en la VMC (59%) y ésta era frecuentemente combinada con ventilación sincronizada intermitente (51%) (143). Otra encuesta realizada en una muestra de 50 UCIN de Australia, Noruega, Nueva Zelanda, Dinamarca y Finlandia, encontró que el modo de VTV se utiliza habitualmente para la ventilación inicial de los RNP con síndrome de dificultad respiratoria y la razón principal para su uso, según los médicos encargados del cuidado de estos pacientes, es que reduce la incidencia de displasia broncopulmonar (144). Ahora es claro que a pesar de su amplio uso, la evidencia actual no sustenta estos beneficios potenciales.

5.2.2. Factores que modifican la incidencia de la displasia en los RNP

Con los resultados del estudio *"Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors"*, se identificó que los

factores asociados a la DBP en las UCIN en Colombia son similares a los descritos por otros autores en las poblaciones de otros países donde se han estudiado (25,29,52,52). La ruptura prematura de membranas y exposición a corioamnionitis materna crónica como factor de riesgo para la DBP en los RNP ha sido previamente documentada por varios autores (8,145), especialmente porque se ha visto asociada a la colonización traqueal en los RNP desde el momento del nacimiento (42,45,146,147). Los resultados del estudio histórico más recientemente publicado sobre el tema, que evaluó 308 RNP entre 500 y 1000g al nacer, mostraron que el 41% de los RNP nacidos de madres con corioamnionitis tenía cultivo positivo en tráquea al ingresar a la UCIN, en comparación con el 14% entre los que no tenían esta exposición. Los RNP con cultivo positivo de la tráquea mostraron tener hasta 2 veces más riesgo de desarrollar DBP (147).

La persistencia del ducto arterioso y la sepsis del RNP en el periodo neonatal han sido factores asociados a la presencia de DBP desde 1998 hasta la actualidad (55,56,148). Sin embargo, estos son algunos de los factores más difíciles de controlar o modificar dada la sinergia en su evolución durante el periodo neonatal. La necesidad de VM, el tiempo en VM y el suplemento de oxígeno (específicamente las altas FiO_2) que mostraron estar asociados a la DBP en este estudio, han sido desde el comienzo de la descripción de la DBP, las exposiciones más frecuentemente relacionadas con su aparición al interferir o inhibir el desarrollo alveolar y vascular del pulmón inmaduro (19,22,23,149,150).

Respecto a si la altitud donde el niño nace y es tratado puede ser un factor ambiental que incide desfavorablemente en el curso clínico general del RNP y por tanto aumenta la incidencia de la DBP, existe poca evidencia que ayude a sustentar o refutar esta hipótesis. Existen unas pocas publicaciones sobre enfermedades relacionadas con la altitud y la hemodinámica pulmonar en la población pediátrica; estudios en niños que viven a altas altitudes (>2500msnm) han mostrado alteración en la capacidad de difusión y en la hemodinámica pulmonar (151), pero la altitud donde un niño nace no había mostrado estar asociada con el desarrollo de DBP en las publicaciones previas a nuestro estudio. Sin embargo, nuestros hallazgos son similares a los reportados más recientemente por Britton et al. (152), quienes estudiaron 63 RNP atendidos a diferentes altitudes y midieron en ellos las concentraciones de oxígeno mediante la prueba de oxigenación de campana o HOT (por sus siglas en inglés) para luego estimar las tasas de DBP ajustadas por altitud. Estos autores encontraron una necesidad persistente de oxígeno suplementario más allá del necesario en el HOT, lo que nuevamente deja abierta las hipótesis de que esta necesidad de oxígeno suplementario puede deberse a la inmadurez de los mecanismos de control de la respiración y no necesariamente a la DBP. Un último estudio publicado por la Red Canadiense de Investigación Neonatal (153) sobre 7551 RNP admitidos las UCIN de la red entre 2008 y 2009, que tuvo como objetivo identificar si la altitud en la que están ubicadas las UCIN tiene relación con la incidencia de DBP, mostró que a mayor altitud se incrementaba el riesgo de DBP. Éste, al ser un estudio histórico, al igual que el nuestro, no incluyó otras mediciones diferentes a la necesidad de oxígeno suplementario a la semana 36 de edad gestacional

registrada en la historia clínica del paciente para la definición de la DBP, lo cual no permite refutar la hipótesis planteada anteriormente y por tanto no se puede concluir con certeza que las diferencias encontradas entre los RNP atendidos a mayor altitud, se deban realmente a la presencia de DBP. Es posible, que la alta dependencia de oxígeno suplementario observada en la población de RNP estudiados tanto en Bogotá (Colombia) como en Canadá sea resultado de la dependencia fisiológica de oxígeno y no realmente un indicador de DBP, dado que la presencia de DBP en los estudios citados no fue documentada por otras pruebas adicionales a la SaO₂ medida por pulsoximetría para determinar la necesidad de O₂ suplementario.

5.3. Aportes al conocimiento actual en el manejo respiratorio temprano del RNP: limitaciones y fortalezas.

Existen algunas limitaciones en los estudios presentados como resultados de esta tesis que vale la pena analizar.

El experimento clínico *“Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure”* (126) fue desarrollado siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas propuestas por la Conferencia Internacional para la Armonización (112) y su diseño aseguró el control de sesgos, por lo que no hay duda en la validez de sus resultados; sin embargo en su planeación no se tuvo en cuenta asegurar el tamaño de muestra necesario para obtener resultados conclusivos por subgrupos de edad para aquellos desenlaces más relevantes en los RNP más pequeños (<28 semanas de gestación al nacer). Esta limitación se ha

presentado en varios estudios que han evaluado la CPAP nasal y otras intervenciones similares, por lo que aún no hay claridad sobre los efectos de esta práctica en esa población (154).

La RSL *"Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants"* (131) fue realizada dentro de los lineamientos y requerimientos editoriales de la Colaboración Cochrane, y no presenta limitaciones metodológicas por sí misma. Sin embargo, los artículos primarios incluidos en ella sí presentaron varias deficiencias: desde el punto de vista del control de sesgos, los autores de los estudios primarios fallaron con frecuencia en reportar la forma en que se generó la secuencia de asignación aleatoria al tratamiento experimental y de control, y principalmente en hacer o reportar una evaluación cegada de los desenlaces principales; sólo dos estudios reportaron que la evaluación de desenlaces había sido realizada por un "radiólogo independiente". Sobre los aspectos clínicos, los autores de varios artículos no aportaron información sobre algunas variables de interés, lo que finalmente impidió que sus estudios pudieran ser incluidos en varios de los análisis de los desenlaces propuestos en la RSL. La falta de reporte sobre la distribución de la población estudiada según el antecedente de esteroides prenatales y la presencia de corioamnionitis materna, fueron algunas de estas insuficiencias, así como también la falta de reporte de resultados para el subgrupo de los más pequeños. Estas limitaciones trajeron como consecuencia la falta de precisión de varias de las estimaciones realizadas para los menores de 30 semanas de gestación al nacer o para los que habían estado expuestos a esteroides

prenatales, ya que estas estimaciones terminaron basadas en solo uno o dos estudios y un número reducido de pacientes estudiados.

Las limitaciones descritas anteriormente fueron muy similares a las encontradas en las RSL que hacen parte de la *overview*: "*Ventilation strategies for the early treatment of intubated preterm infants: Effect on Bronchopulmonary dysplasia and other important neonatal outcomes*". Tanto para los autores de las RSL incluidas, como para nosotros los autores de la *overview*, la falta de control de sesgos y de reporte de variables demográficas y clínicas sobre la población fue la principal limitación al momento de querer dar respuesta a algunos de los interrogantes por subgrupos de riesgo. La falta de información desagregada para los RNP que habían estado expuestos o no a corticoides prenatales, o de acuerdo con el momento de la administración del surfactante, o según el tipo de soporte recibido como parte de la reanimación o tratamiento previo al inicio del sistema de ventilación en evaluación, fueron las faltas más comunes encontradas en los reportes de los estudios. Por otra parte, varias de las RSL inicialmente identificadas fueron luego descartadas por no reportar sobre los desenlaces pulmonares o neurológicos finales, sino sobre desenlaces intermedios como mejoría en la SaO₂, reducción en la FiO₂, necesaria para una adecuada saturación o cambios en los parámetros de la ventilación mecánica (PIP, PEEP, MAP en VAF) entre otros. Desde el punto de vista ético, la medición de resultados intermedios como desenlaces principales en la investigación en salud puede considerarse una mala práctica, ya que se somete a experimentación a varios RNP sin que esto vaya

a futuro, a tener un impacto relevante en el desarrollo, la morbimortalidad o la calidad de vida de esta población

Las fallas metodológicas encontradas en los ECAs revisados en estas dos RSL parecen ser comunes en los estudios realizados sobre intervenciones respiratorias; según la revisión sistemática realizada por Lu et al en 2013, que estudió 176 ECAs publicados hasta el 2010, solo el 38% de los ECAs reportan la secuencia y el ocultamiento de la asignación y el 45% la asignación ciega del desenlace (155), siendo estas las más relevantes entre otras fallas metodológicas. Los autores de dicha revisión hacen un llamado a la comunidad científica y a las editoriales a seguir más estrictamente los lineamientos del *"CONSORT statement"*(156), el cual como es sabido presenta una lista de chequeo detallada de los aspectos que debe cubrir la publicación de ECAs.

Respecto al estudio *"Regional variation on rates of bronchopulmonary dysplasia and associated risk factors"*, se puede decir que cumplió en su diseño, conducción y reporte, con todas las directrices propuestas por el STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para este tipo de estudios observacionales analíticos (157). En él se lograron estimaciones válidas y precisas para la identificación de las variables asociadas a la presencia de DBP, al igual que para las comparaciones realizadas con el fin de identificar los factores que pudieran explicar la diferencia en las tasas de incidencia de la DBP entre las ciudades estudiadas. Su principal limitación radica en que al ser un estudio histórico, basado en los registros de un estudio previo realizado con otro objetivo, no

contó con la medición de todas las variables necesarias para descartar si la mayor necesidad de suplemento de oxígeno observada en la ciudad de mayor altitud (Bogotá), es causa de una necesidad fisiológica por la altura o realmente por presencia de DBP. Si este mismo estudio se hubiera realizado de forma concurrente, la definición de la DBP habría podido incluir otras mediciones que ayudaran a confirmar la presencia de DBP, como la radiografía de tórax por ejemplo, además de la medición del requerimiento de O₂ suplementario para tener la SaO₂ esperada para la altitud de Bogotá.

El principal aporte de esta tesis al conocimiento actual sobre el cuidado del RNP surge a partir de los resultados de la RSL que evaluó la aplicación profiláctica versus selectiva de surfactante (131). Estos resultados revelaron que la aplicación de surfactante profiláctico en los RNP que, desde la década de los 90s hasta el momento, era fuertemente recomendada en guías de práctica clínica como práctica de elección, ha perdido vigencia y puede ser reemplazada por la estabilización con CPAP nasal profiláctico desde el momento del nacimiento en aquellos RNP que respiran espontáneamente. Esta práctica ha mostrado que se pueden obtener resultados más favorables sobre la DBP o muerte, como desenlace combinado.

Adicionalmente, los resultados del ECA que evaluó la aplicación temprana de surfactante versus la aplicación de tratamiento en RNP que eran puestos en CPAP nasal al comienzo de los signos de estrés respiratorio, mostraron que en estos casos es necesaria la adición de surfactante temprano para obtener resultados más favorables y evitar el uso adicional de surfactante en los primeros días de vida y reducir los días de VM. Lo que nuevamente apoya, en

términos de costos y de beneficios en salud, el uso preferente de la CPAP profiláctico sobre su uso como intervención de tratamiento temprano.

El cambio en la práctica hacia la adopción de esta nueva evidencia generará un impacto importante en los costos de atención asociados a la prematuridad al reservar el uso de surfactante pulmonar a un grupo más reducido de RNP, con lo cual se favorece el uso más eficiente de los recursos en salud.

Todos estos resultados se encaminan particularmente a la reducción en la necesidad de ventilación mecánica en los RNP y de requerimiento de surfactante como parte del tratamiento, pero como ya se ha comentado, la mayoría de los estudios que se han realizado hasta el momento han fallado en demostrar el efecto benéfico o deletéreo de estas intervenciones en el desarrollo de la DBP, lo que puede considerarse una limitación importante de la evidencia actual. No obstante, este mismo hecho sirve a la vez de sustento a observaciones previas acerca de la “nueva DBP” que desarrollan los RNP más pequeños (<28 semanas de gestación), las cuales sostienen que la DBP actualmente tiene una epidemiología diferente a la descrita inicialmente por Northway et al.(9). Ya no es sólo dependiente del manejo ventilatorio que recibe el RNP en las primeras horas o días de vida, sino también de las características intrínsecas de cada RNP relacionadas con su gestación y con su inmadurez misma. Esta observación debe llevar a los clínicos a ejercer un mejor control prenatal para prevenir el parto prematuro, así como el control de los factores de riesgo maternos asociados a la DBP como son las infecciones durante el embarazo, entre otros.

El propósito final de esta tesis, fue aportar una visión confiable, reproducible y actualizada del tema evaluado en cada estudio, para apoyar la práctica clínica basada en la evidencia de aquellos profesionales de salud que trabajan en el cuidado de los RNP. La publicación de los resultados de estos estudios en revistas de difusión internacional, la inclusión de los mismos en la generación de las recomendaciones sobre manejo del síndrome de dificultad respiratoria que forman parte de la Guía de Práctica Clínica “Guía de Atención Integral del Recién Nacido con Trastorno Respiratorio” (Anexo 4. Recomendaciones: 6.1 Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido) que será implementada dentro del sistema de salud de un país en desarrollo como es Colombia, son ya un paso adelante en alcanzar este propósito.

Las limitaciones y aportes discutidos hasta aquí, traen varias implicaciones para la investigación futura en el manejo respiratorio del RNP:

Por una parte, las limitaciones encontradas en las síntesis de evidencia realizadas como parte de la RSL y de la *overview*, muestran la inminente necesidad de ajustar la investigación en el cuidado respiratorio del RNP en algunos aspectos de fundamentales para poder lograr en el futuro, los desarrollos necesarios en el conocimiento científico sobre esta área clínica.

Específicamente, los estudios que se realicen con el ánimo de evaluar comparativamente estrategias de manejo respiratorio, deben asegurar desde su diseño el control de sesgos para obtener resultados más confiables. Si bien no es posible enmascarar muchas de estas intervenciones (como los ventiladores o el tipo de reanimación en salas de partos etc.), sí es posible

asegurar la evaluación de desenlaces por parte de un tercero que no conozca las hipótesis del estudio, ni el tratamiento que reciben los pacientes, lo que mejorará sustancialmente la certeza en las estimaciones finales.

Otro aspecto fundamental es la necesidad de caracterizar bien la población de estudio con respecto a los antecedentes maternos y las características neonatales que se conoce pueden modificar la incidencia de DBP. En lo posible, los estudios futuros deberán asegurar el tamaño de muestra suficiente que permita obtener resultados conclusivos para los diferentes subgrupos de riesgo. Esto lleva a sugerir que en adelante se limiten los estudios de un solo sitio y se unan esfuerzos para lograr estudiar un mayor número de RNP a través de estudios multicéntricos.

Por otra parte, la selección de los desenlaces a medir para definir el efecto de los diferentes tipos de ventilación y modos de entrega que se evalúen, debe preferir los desenlaces finales sobre los intermedios y buscar aquellos de mayor impacto en el desarrollo futuro del paciente y de su calidad de vida. La medición de desenlaces como HIV, LPV, ROP, y DBP debe ser consistente con las recomendaciones de guías de práctica clínica y asegurar que se realizan las mediciones apropiadas para documentarlos.

Todas estas implicaciones muestran que determinar la estrategia óptima para minimizar la injuria pulmonar en los recién nacidos que requieren soporte con ventilación mecánica, a pesar de todos los avances en el cuidado respiratorio del RNP, sigue siendo un reto para la comunidad científica. En ese sentido es deseable que la investigación sobre la estrategia de NIPPV

continúe, con el fin de identificar si con ésta se pueden obtener mejores resultados pulmonares cuando se usa como parte del manejo integral del RNP. Específicamente, es deseable que las futuras investigaciones evalúen la efectividad y seguridad de la NIPPV en comparación con la CPAP nasal, cuando se usan en forma profiláctica en los RNP más pequeños (<28 semanas de gestación), los cuales presentan con mayor frecuencia fatiga o periodos de apnea frecuentes y a veces prolongados, mientras respiran espontáneamente y reciben soporte con CPAP nasal, lo que aumenta la necesidad de uso de la VM de rescate.

Con relación a la definición de factores de riesgo relacionados con la “nueva DBP”, sería deseable contar con estudios de seguimiento a largo plazo, multicéntricos, que permitan captar una mayor variabilidad biológica al disponer de un mayor número RNP para estudio y que ayuden al reconocimiento tanto de la base genética de la DBP, como de los factores externos que aumentan su incidencia en los RNP más pequeños. Para refutar las hipótesis relacionadas con la altitud y la incidencia de DBP, se requiere realizar estudios comparativos que además de evaluar un mayor número de pacientes en las diferentes altitudes, consideren una definición más específica para la displasia broncopulmonar, en la cual no sólo se tenga en cuenta la dependencia de oxígeno suplementario como criterio diagnóstico sino también los hallazgos radiológicos y otros signos fisiopatológicos.

5.4. Desarrollos para la prevención de la DBP y de sus complicaciones secundarias.

Dada la alta y creciente incidencia de la displasia broncopulmonar en el mundo, una vez discutidos los hallazgos de los estudios que forman parte de esta tesis, es pertinente discutir brevemente algunos otros desarrollos más recientes, encaminados a prevenir la DBP y sus complicaciones e impactar, en términos de reducción, la carga de enfermedad por esta causa.

Una enfermedad como la DBP en el periodo neonatal aumenta en forma importante la carga de enfermedad de un país, tanto porque incrementa los costos médicos de la atención intrahospitalaria de los RNP como por el costo social y monetario de los desenlaces adversos que se le relacionan, como son la muerte prematura y las complicaciones respiratorias en la infancia e inclusive en la edad adulta. Entre ellas hay que mencionar el asma y las infecciones respiratorias durante la infancia (13,158,159). Según el estudio recientemente realizado en Colombia sobre costos derivados de la atención de RNP con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria en cuatro UCIN, entre los RNP que egresan vivos, el valor de costo/día más alto se presentó en los RNP que además del síndrome de dificultad respiratoria tuvieron diagnóstico de DBP o diagnóstico de complicación neurológica (HIV/LPV). Los costos/día en los casos de RNP que egresan muertos pero cursan con presencia de complicaciones pulmonares como síndrome de escape de aire y DBP casi duplicaron el costo/día en comparación con los que sobreviven (Una copia del manuscrito que reporta los resultados de éste se presenta en el Anexo 5). Otro estudio, realizado también en Colombia, mostró

que la prevalencia de asma en la población menor de 5 años es del 36.51% y en esta población, la prematuridad, las complicaciones respiratorias en el periodo neonatal y la hospitalización en los primeros meses de vida por problemas respiratorios estaban altamente asociados a la presencia de asma actual (160). Ese mismo estudio mostró que el absentismo laboral o de la escuela en los últimos 6 meses, tanto por los niños con asma como por sus cuidadores era de 4 días y esta enfermedad estaba asociada a alto gasto de bolsillo (160) (una copia de este estudio se presenta en el Anexo 6).

Estos ejemplos particulares para Colombia reflejan en parte la carga económica y social que las enfermedades respiratorias pueden llegar a tener en los países en desarrollo, más aún si se tiene en cuenta que, según datos de la OMS, las enfermedades respiratorias son la principal causa de muerte en menores de 5 años en estos países y de ellas, las enfermedades infecciosas del trato bajo como la neumonía y la bronquiolitis son la causa más frecuente de morbimortalidad en la primera infancia (161).

No hay duda entonces que, desde la perspectiva de salud pública, se requiere identificar medidas sencillas y de bajo costo pero efectivas para reducir la incidencia de DBP y de otras complicaciones pulmonares y neurológicas asociadas a la prematuridad. Si bien la mejor y más económica forma de prevenir la displasia broncopulmonar y por tanto sus secuelas es la prevención del parto prematuro, discutir los esfuerzos que se pueden realizar en este sentido no hace parte de los alcances de esta tesis, aunque es propio resaltar la necesidad de identificar medidas efectivas para reducir las

tasas de partos prematuros observadas en los países de bajos y medianos ingresos, principalmente.

La prevención y control de las infecciones en el periodo neonatal se ha planteado como una medida efectiva para disminuir la incidencia de la DBP, dada su relación con la sepsis neonatal que lleva a la prolongación de la necesidad de VM y de la estancia hospitalaria. Una de las intervenciones más estudiadas recientemente con este fin es la administración profiláctica de probióticos a todo RNP en el momento de su ingreso. Un ECA realizado recientemente por la Red Colombiana de Investigación Neonatal (162) evaluó si la administración profiláctica del *Lactobacilo Reuteri* a todo RNP que ingresa a las UCIN puede reducir el desenlace combinado de sepsis y mortalidad neonatal; sus resultados mostraron una tendencia a la reducción de este desenlace combinado y una menor incidencia de neumonía nosocomial en el grupo que recibió la intervención con probióticos (2,4% vs 5,0%, $p = .06$) (162). Este estudio complementa la evidencia previa sobre el efecto que tiene la administración profiláctica de probióticos sobre las infecciones nosocomiales en el periodo neonatal, que había sido sintetizada en dos RSL (163,164). Estas RSL mostraron que la administración profiláctica de probióticos por vía enteral reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante en los RN y tiene una tendencia hacia la reducción de las infecciones nosocomiales y la sepsis. Sin embargo, estas estimaciones no habían alcanzado la significancia estadística, resultados que se explicaron en parte por la variabilidad en las clases de probióticos estudiados y los pocos pacientes incluidos en los ECAs que hacen parte de estas RSL (163). Es bien

probable que la adición de los resultados de este estudio, el más grande de los realizados hasta el momento sobre la intervención con probióticos en esta población (750 RNP<2000 g al nacer), a dichos metanálisis ayude a obtener resultados más concluyentes. Es también probable que en un futuro no muy lejano, esta medida sencilla y de fácil adquisición comience a mostrar sus efectos sobre la incidencia de DBP en las URIN ya que está siendo adoptada cada vez más como práctica de rutina en las UCIN para prevenir la enterocolitis necrotizante y ha comenzado a aparecer como recomendación en guías de práctica clínica basadas en la evidencia sobre el cuidado de los RNP (165). Una copia del artículo que reporta el ensayo clínico sobre efectividad de los probióticos, realizado en Colombia, se presenta en el Anexo 7.

Como medida encaminada a disminuir la carga de enfermedad por infecciones respiratorias, se ha propuesto inmunizar a las poblaciones de mayor riesgo de sufrirlas en la infancia, como son los niños que han nacido prematuros y a aquellos que han sufrido DBP en la etapa temprana de su vida, contra el virus sincitial respiratorio (VSR) más comúnmente asociado a la presencia de bronquiolitis y de infecciones respiratorias agudas graves. La estrategia de profilaxis más usada actualmente con este fin es la aplicación de anticuerpos monoclonales. Sin embargo por su alto costo, no ha sido muy acogida en países de bajos y medianos ingresos, lo que deja desprovista de este beneficio potencial a una gran cantidad de población. La RSL *"Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children"* (166), publicada muy recientemente en la Biblioteca

Cochrane, evaluó la evidencia sobre la efectividad de esta intervención e incluyó también la síntesis de la evidencia económica al ser esta una práctica de alto costo. Los resultados concluyen que la profilaxis con palivizumab es efectiva en reducir la frecuencia de hospitalizaciones debidas al VSR particularmente en niños con DBP, con alteraciones cardiacas congénitas y en aquellos que nacen prematuros. Sin embargo, la evidencia económica muestra que comparada con no inmunizar (práctica usual), la profilaxis con palivizumab no es una estrategia eficiente (en cuanto beneficio obtenido por peso invertido) aún en las poblaciones más vulnerables. En todos los análisis económicos evaluados (más de 30 análisis de costo-efectividad), la razón de costo-efectividad incremental superó el umbral de disposición a pagar establecido a priori en cada estudio según el país donde fueron llevados a cabo. Adicionalmente, los análisis de sensibilidad de la mayoría de los estudios mostraron que la probabilidad de que esta estrategia de profilaxis llegue a ser rentable para la infección por el VSR está sujeta a que el palivizumab baje su precio de adquisición (166). Estos hallazgos descartan la adopción de esta medida como práctica de rutina en los niños nacidos prematuros y reservan su uso sólo en aquellos pacientes con alto riesgo de infección por VSR, los cuales deberán ser identificados por el clínico al considerar las necesidades y los riesgos individuales de cada paciente. Una copia de esta RSL se presenta en el Anexo 8.

De acuerdo con lo presentado anteriormente, vemos que los desarrollos alcanzados en medidas de prevención masiva no logran satisfacer la necesidad de prevención de la DBP o de sus complicaciones en forma efectiva

ni eficiente. Es evidente también que para lograr reducir la incidencia de DBP es necesario implementar estrategias complejas que involucren tanto estrategias de prevención a partir del manejo clínico en los que ya nacen prematuros como estrategias de prevención desde la salud pública. Las estrategias de manejo clínico, como se presentó en el marco de referencia de este trabajo, deberán incluir no sólo el manejo respiratorio, sino también otras medidas no ventilatorias como el aporte nutricional temprano, la restricción de líquidos, la cafeína y la vitamina A entre las más comúnmente usadas. Cada uno de estos componentes, así como la estrategia combinada que se adopte en el manejo clínico de rutina en las UCIN necesita aún mayores desarrollos en investigación, especialmente en la población de prematuros más pequeños (<30 semanas de gestación) que son los que actualmente desarrollan más frecuentemente la nueva DBP por su inmadurez extrema.

Las estrategias de salud pública, como ya se dijo, deben ir encaminadas hacia la prevención del parto prematuro y al control de las enfermedades maternas durante la gestación. En este sentido todas las acciones que demuestren ser efectivas en reducir la prematuridad deben ser consideradas como prioritarias en la agenda de políticas públicas de los países con altas tasas de partos prematuros.

CAPITULO 6. CONCLUSIONES

Respecto a los interrogantes específicos que este trabajo pretendió responder sobre el manejo respiratorio del recién nacido prematuro y otros factores asociados a la displasia broncopulmonar, se puede concluir:

6.1. La efectividad de las intervenciones evaluadas en esta tesis apoya la adopción de la estrategia escandinava (estabilización en CPAP desde el nacimiento [profiláctica] y aplicación de surfactante pulmonar a necesidad), como la estrategia de elección en el cuidado del RNP que respira espontáneamente, la cual además se mostró como la estrategia más eficiente desde el punto de vista económico al obtener con ella mayor beneficio por unidad monetaria invertida, cuando se comparó con las prácticas de cuidado usual en Colombia.

6.2. El momento más adecuado para administrar la terapia de reemplazo de surfactante pulmonar a los RNP para obtener mejores desenlaces neonatales y menor riesgo de displasia broncopulmonar depende de si el RNP ha sido o no estabilizado con CPAP desde el momento del nacimiento.

6.3. Si se cuenta con la posibilidad de estabilizar a los prematuros con CPAP nasal desde el momento del nacimiento, el uso profiláctico de surfactante pulmonar (a todo recién nacido prematuro desde el momento de su nacimiento) parece ya no ser necesario, en cambio es preferible su uso como tratamiento temprano ante la aparición de los primeros signos de estrés respiratorio, a través de la estrategia de intubación, aplicación de surfactante y extubación rápida a CPAP nasal de nuevo.

6.4. En los prematuros que respiran espontáneamente pero no están recibiendo CPAP nasal desde su nacimiento, la aplicación temprana de surfactante pulmonar combinada con la aplicación temprana de la CPAP nasal (ante la aparición de primeros síntomas de estrés respiratorio), es la estrategia de manejo más adecuada ya que ha demostrado reducir significativamente la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de síndromes de escape de aire.

6.3 La evidencia actual no apoya el uso preferencial de alguna de las estrategias invasivas de soporte ventilatorio evaluadas para el tratamiento de los RNP que requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica como parte del tratamiento temprano del síndrome de dificultad respiratoria; esta evidencia es de mediana a baja calidad y por tanto no hay certeza en cuanto a su beneficio clínico.

6.4. Los factores de riesgo maternos, del recién nacido y del cuidado neonatal identificados en una la población colombiana de recién nacidos prematuros, coinciden con los descritos en otras poblaciones de otros países.

6.5. La diferencia en las tasas de incidencia de DBP entre tres ciudades de Colombia mostró no estar asociada a diferencias en las características de la población de recién nacidos, ni al cuidado que se brinda a los RNP en las UCIN durante el periodo neonatal temprano.

6.7. Las diferencias en las tasas de incidencia de la DBP entre las tres ciudades de Colombia, no explicadas por otras causas, dejan abierto el interrogante acerca de si la altitud del lugar donde el prematuro nace y es

atendido en su periodo neonatal es un factor de riesgo o agravante para el desarrollo de la DBP.

6.6. Hasta el momento, el desarrollo de estrategias de prevención masiva evaluadas para la prevención de la DPB en las UCIN y de las complicaciones por infección respiratoria posteriores, no ha alcanzado el nivel de eficiencia deseado, por lo que aún no se consideran idóneas para ser adoptadas como política de manejo en hospitales o clínicas de seguimiento.

Algunas conclusiones para la investigación en el manejo respiratorio del RNP, son:

6.7. Es necesario mejorar varios aspectos del diseño y la calidad metodológica de los estudios que evalúan comparativamente las intervenciones de manejo respiratorio en los RNP, con el fin de obtener resultados concluyentes y confiables para la práctica clínica.

6.8. Los estudios futuros deben estudiar un mayor número de recién nacidos en los diferentes grupos de edad gestacional o peso al nacer con el fin de resolver los interrogantes específicos para cada uno de ellos, lo que se logrará más fácilmente con el desarrollo de estudios multicéntricos.

6.9. La investigación de tipo experimental sobre la ventilación no invasiva, a través de ventilación nasal con presión positiva intermitente conocida como NIPPV, debe continuar con el fin de: 1) Determinar su beneficio clínico sobre la CPAP nasal en los RNP más inmaduros, quienes más fácilmente presentan insuficiencia respiratoria cuando son tratados con CPAP nasal; 2) Precisar si

en los RNP que no respiran espontáneamente y requieren de ventilación invasiva durante la etapa inicial de su vida, el uso de la NIPPV se asocia a mejores resultados en cuanto a prevención de la DBP que las prácticas actuales de VMC en modos sincronizados y asistidos.

6.10. Se requiere de estudios observacionales analíticos que determinen finalmente si la altitud juega un papel importante en la patogénesis de la displasia broncopulmonar y que, al igual que los factores maternos y neonatales, puede considerarse un factor de riesgo, en este caso de tipo ambiental, para la DBP.

6.11. Para documentar el impacto en la incidencia de DBP que puede tener la profilaxis con probióticos a todos los RNP que ingresan a las UCIN, es recomendable realizar estudios comparativos de series de tiempo antes y después en las UCIN que ya han adoptado esta estrategia de rutina.

6.12. Se requiere incrementar los esfuerzos de investigación encaminados a estudiar cómo evitar los partos prematuros, como medida primordial para reducir la incidencia de DBP y sus complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Salud Materna y Neonatal. Estado Mundial de la Infancia 2009 UNICEF.; 2009. p. 10-118.
- (2) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
- (3) Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Jun;166(6 Pt 1):1629-41; discussion 1641-5.
- (4) National Heart, Lung, and Blood Institute Web site. What is respiratory distress syndrome? Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/rds/rds_all.html. Accessed Septiembre/21, 2010.
- (5) Avery G, MacDonald M, Seshia M, Mullett M. *Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th Edition, p561 ed.; 2005.
- (6) Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD004454.
- (7) Mac Dorman M., Mathews T.J. Recent Trends in Infant Mortality in USA. National Center for Health and Human Services. 2008 2008 Oct.
- (8) Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002 Feb;140(2):171-176.
- (9) Northway WH, Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967 Feb 16;276(7):357-368.
- (10) Furman L. Yes, human milk does reduce infection rates in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006 Jan;91(1):F78.
- (11) Lewis BA, Singer LT, Fulton S, Salvator A, Short EJ, Klein N, et al. Speech and language outcomes of children with bronchopulmonary dysplasia. *J Commun Disord* 2002 Sep-Oct;35(5):393-406.
- (12) Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercksmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003 Nov;112(5):e359.
- (13) Kennedy JD, Edward LJ, Bates DJ, Martin AJ, Dip SN, Haslam RR, et al. Effects of birthweight and oxygen supplementation on lung function in late childhood in children of very low birth weight. *Pediatr Pulmonol* 2000 Jul;30(1):32-40.

- (14) Martins PS, Mello RR, Silva KS. Bronchopulmonary dysplasia as a predictor factor for motor alteration at 6 months corrected age in premature infants. *Arq Neuropsiquiatr* 2010 Oct;68(5):749-754.
- (15) Karagianni P, Tsakalidis C, Kyriakidou M, Mitsiakos G, Chatziioanidis H, Porpodi M, et al. Neuromotor outcomes in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Neurol* 2011 Jan;44(1):40-46.
- (16) Kwinta P, Klimek M, Pietrzyk JJ. Somatic and psychomotor development of preterm infants at the age of 2 years, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Med Wieku Rozwoj* 2005 Jul-Sep;9(3 Pt 1):271-281.
- (17) Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000 Jan;42(1):53-60.
- (18) Harvey EM, Dobson V, Luna B. Long-term grating acuity and visual-field development in preterm children who experienced bronchopulmonary dysplasia. *Dev Med Child Neurol* 1997 Mar;39(3):167-173.
- (19) Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011 Apr;23(2):167-172.
- (20) St John EB, Carlo WA. Respiratory distress syndrome in VLBW infants: changes in management and outcomes observed by the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003 Aug;27(4):288-292.
- (21) Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998 Jul;29(7):710-717.
- (22) Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003 Feb;8(1):73-81.
- (23) Burri PH. Structural Aspects of Prenatal and Postnatal Development and Growth of the Lung. In: McDonald JA, editor. *Lung Growth and Development*. New York; 1997. p. 1-35.
- (24) Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001 Jan;107(1):E1.
- (25) Collaborative Study Group for Bronchopulmonary Dysplasia of Prematurity in China. Incidence and risk factors of bronchopulmonary dysplasia in premature infants in 10 hospitals in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2011 Sep;49(9):655-662.
- (26) Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE, Swiss Neonatal Network. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2011 Jun 24;141:w13212.
- (27) Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)* 2003 Nov-Dec;79(6):550-556.

- (28) Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Doyle LW, Kirpalani H, et al. Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002 May;140(5):555-560.
- (29) Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2006 Jan-Feb;82(1):15-20.
- (30) Palomino MA, Morgues M, Martinez F. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in Chile. *Early Hum Dev* 2005 Feb;81(2):143-149.
- (31) Yip YY, Tan KL. Bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants. *J Paediatr Child Health* 1991 Feb;27(1):34-38.
- (32) Farstad T, Bratlid D. Incidence and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants. *Acta Paediatr* 1994 Jan;83(1):19-24.
- (33) Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008 Jan;121(1):89-96.
- (34) Smith J, Kling S, Gie RP, van Zyl J, Kirsten GF, Nel ED, et al. Bronchopulmonary dysplasia in infants with respiratory distress syndrome in a developing country: a prospective single centre-based study. *Eur J Pediatr* 1996 Aug;155(8):672-677.
- (35) Manktelow BN, Draper ES, Annamalai S, Field D. Factors affecting the incidence of chronic lung disease of prematurity in 1987, 1992, and 1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 Jul;85(1):F33-5.
- (36) Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KC. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr* 1992 Jun;120(6):938-946.
- (37) Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Dec;14(6):358-366.
- (38) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-1729.
- (39) Sahni R, Ammari A, Suri MS, Milisavljevic V, Ohira-Kist K, Wung JT, et al. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol* 2005 Jan;25(1):41-46.
- (40) Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005 Dec;116(6):1353-1360.
- (41) Choi CW, Kim BI, Park JD, Koh YY, Choi JH, Choi JY. Risk factors for the different types of chronic lung diseases of prematurity according to the preceding respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2005 Aug;47(4):417-423.

- (42) Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics* 1999 Dec;104(6):1345-1350.
- (43) Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993 Jan;6(1):69-87.
- (44) Cassell GH, Waites KB, Crouse DT, Rudd PT, Canupp KC, Stagno S, et al. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants. *Lancet* 1988 Jul 30;2(8605):240-245.
- (45) Wang EE, Frayha H, Watts J, Hammerberg O, Chernesky MA, Mahony JB, et al. Role of *Ureaplasma urealyticum* and other pathogens in the development of chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Infect Dis J* 1988 Aug;7(8):547-551.
- (46) Sanchez PJ, Regan JA. *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease in low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1988 Aug;7(8):542-546.
- (47) Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK, Jr. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Dec;24(12):1033-1039.
- (48) Van Marter LJ, Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990 Sep;86(3):331-336.
- (49) Jobe AH. Glucocorticoids, inflammation and the perinatal lung. *Semin Neonatol* 2001 Aug;6(4):331-342.
- (50) Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005;88(3):192-201.
- (51) Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramirez V, Zapata-Pallagi JA, da Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *Arch Med Res* 2004 Nov-Dec;35(6):549-553.
- (52) Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995 Apr;126(4):605-610.
- (53) Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990 Jun;116(6):942-949.
- (54) Spitzer AR, Fox WW, Delivoria-Papadopoulos M. Maximum diuresis--a factor in predicting recovery from respiratory distress syndrome and the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981 Mar;98(3):476-479.

- (55) Rocha G, Ribeiro O, Guimaraes H. Fluid and electrolyte balance during the first week of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in the preterm neonate. *Clinics (Sao Paulo)* 2010 Jul;65(7):663-674.
- (56) Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, Mance M, Nye J, McKinley L, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2008 Feb;28(2):123-128.
- (57) Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1991 Aug;119(2):285-292.
- (58) Philip AG. Oxygen plus pressure plus time: the etiology of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1975 Jan;55(1):44-50.
- (59) Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R, Aber V. The effects of preterm delivery and mechanical ventilation on human lung growth. *Early Hum Dev* 1987 May;15(3):147-164.
- (60) Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000 Jun;105(6):1194-1201.
- (61) Carlo WA, Prince LS, St John EB, Ambalavanan N. Care of very low birth weight infants with respiratory distress syndrome: an evidence-based review. *Minerva Pediatr* 2004 Aug;56(4):373-380.
- (62) Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck L. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1976 Jul 1;125(5):613-617.
- (63) Daniels CB, Orgeig S. Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. *News Physiol Sci* 2003 Aug;18:151-157.
- (64) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology* 2010 Jun;97(4):402-417.
- (65) American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline: Application of Continuous Positive Airway Pressure to Neonates via Nasal Prongs, Nasopharyngeal Tube, or Nasal Mask—2004 Revision & Update. *Respir Care* 2004;49(9):1100-108.
- (66) Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008 Feb;121(2):419-432.
- (67) Greenough A. Emerging drugs for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008 Sep;13(3):537-546.
- (68) Verma RP, McCulloch KM, Worrell L, Vidyasagar D. Vitamin A deficiency and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 1996 Oct;13(7):389-393.

- (69) Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4)(4):CD000501.
- (70) Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1)(1):CD001146.
- (71) Michikata K, Sameshima H, Sumiyoshi K, Kodama Y, Kaneko M, Ikenoue T. Developmental changes in catecholamine requirement, volume load and corticosteroid supplementation in premature infants born at 22 to 28 weeks of gestation. *Early Hum Dev* 2010 Jul;86(7):401-405.
- (72) Suresh GK, Davis JM, Soll RF. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1)(1):CD001968.
- (73) Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W, et al. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003 Mar;111(3):469-476.
- (74) McBride JA, Parad RB, Davis JM, Zheng Z, Zupancic JA, North America Superoxide Dismutase Study Group. Economic evaluation of recombinant human copper zinc superoxide dismutase administered at birth to premature infants. *J Perinatol* 2009 May;29(5):364-371.
- (75) Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr;157(4 Pt 1):1332-1347.
- (76) Soll RF, Yost CC. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2)(2):CD001456.
- (77) Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2)(2):CD000510.
- (78) Plavka R, Kopecky P, Sebron V, Leiska A, Svihovec P, Ruffer J, et al. Early versus delayed surfactant administration in extremely premature neonates with respiratory distress syndrome ventilated by high-frequency oscillatory ventilation. *Intensive Care Med* 2002 Oct;28(10):1483-1490.
- (79) Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4)(4):CD003063.
- (80) Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011 Nov;128(5):e1069-76.

- (81) SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010 May 27;362(21):1970-1979.
- (82) Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2004 Oct 23;329(7472):962-965.
- (83) Ramos-Gómez L, Benito-Vales S. Cap 6. Modos de soporte ventilatorio. In: Marge Médica Books, editor. *Fundamentos de la Ventilación Mecánica*. 1a. ed. Barcelona. España: ISBN 978841534050-8; 2012. p. 85.
- (84) Greenough A, Premkumar M, Patel D. Ventilatory strategies for the extremely premature infant. *Paediatr Anaesth* 2008 May;18(5):371-377.
- (85) Greenough A, Donn SM. Matching ventilatory support strategies to respiratory pathophysiology. *Clin Perinatol* 2007 Mar;34(1):35-53, v-vi.
- (86) Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 Aug;30(4):192-199.
- (87) Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 Dec;14(6):367-373.
- (88) Brown MK, DiBlasi RM. Mechanical ventilation of the premature neonate. *Respir Care* 2011 Sep;56(9):1298-311; discussion 1311-3.
- (89) Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2008 May;28 Suppl 1:S41-6.
- (90) De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001 Apr;37(2):161-167.
- (91) Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2003 Oct;92(10):1170-1174.
- (92) Verder H. Nasal CPAP has become an indispensable part of the primary treatment of newborns with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2007 Apr;96(4):482-484.
- (93) Reininger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2005 Nov;25(11):703-708.
- (94) Nowadzky T, Pantoja A, Britton JR. Bubble continuous positive airway pressure, a potentially better practice, reduces the use of mechanical ventilation among very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2009 Jun;123(6):1534-1540.
- (95) Courtney SE, Kahn DJ, Singh R, Habib RH. Bubble and ventilator-derived nasal continuous positive airway pressure in premature infants: work of breathing and gas exchange. *J Perinatol* 2011 Jan;31(1):44-50.

- (96) Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2)(2):CD000143.
- (97) Davis P, Henderson-Smart D. Post-extubation prophylactic nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 1999 Aug;35(4):367-371.
- (98) Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2)(2):CD002271.
- (99) Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Sep;96(5):F343-7.
- (100) Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010 Jun;125(6):e1402-9.
- (101) Meneses J. Benefits of nasal intermittent mandatory ventilation for preterms. *J Pediatr* 2007 Nov;151(5):e19; author reply e19-20.
- (102) The Cochrane Collaboration. *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2012; Available at: <http://www.cochrane-handbook.org/>. Accessed Julio 16, 2012, Chapter 22, Section 3.
- (103) Higgins JPT, Green S editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.2 updated September 2009 ed.: The Cochrane Collaboration; 2009.
- (104) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Bose CL, Rondon MA, Ruiz G, et al. Randomized, multicenter trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. *J Perinatol* 2005 Nov;25(11):720-724.
- (105) Rojas MA, Efird MM, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondon MA, et al. Risk factors for nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol* 2005 Aug;25(8):537-541.
- (106) Efird MM, Rojas MA, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondon MA, et al. Epidemiology of nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol* 2005 Aug;25(8):531-536.
- (107) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Colombian Neonatal Research Network. International collaborative research: a Colombian model that promotes infant health and research capacity. *J Perinatol* 2007 Dec;27(12):738-743.
- (108) Lozano JMDJR. El experimento clínico. In: Ruiz M, editor. *Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada*. 2nd ed. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 233-264.
- (109) Dennis RJ, Pérez A. Cálculo del Tamaño de Muestra. In: Ruiz M, editor. *Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada*. 2a. ed. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 141-161.

- (110) Ryan P. RALLOC: Stata module to design randomized controlled trials. 2013-05-03; Available at: <http://econpapers.repec.org/software/bocbocode/s319901.htm>. Accessed 10-03, 2013.
- (111) Rojas MX, Delgado M.B. Conducción y Monitorización de Estudios Clínicos. In: Ruiz M, editor. Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada. 2a. ed. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 396-420.
- (112) ICH. International Conference on Harmonisation Guidelines. 2012 ICH Legal Mentions; Available at: <http://www.ich.org/products/guidelines.html>. Accessed 16/Julio, 2012.
- (113) Rojas MX. Conducción apropiada de un estudio de Investigación: La clave del éxito de un buen diseño. Revista Colombiana de Neumología 1998;10(4):267-273.
- (114) Lozano JM, Cuervo LG. Revisiones Sistemáticas de la Literatura y metanálisis. In: Ruiz M, editor. Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada. 2a. ed. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 337-361.
- (115) Greene MM, Patra K, Nelson MN, Silvestri JM. Evaluating preterm infants with the Bayley-III: Patterns and correlates of development. Res Dev Disabil 2012 Jun 25;33(6):1948-1956.
- (116) Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. BMJ 1994 Nov 12;309(6964):1286-1291.
- (117) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008 Apr 26;336(7650):924-926.
- (118) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011 Apr;64(4):383-394.
- (119) Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958120>.
- (120) Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. Stat Methods Med Res. 1993;2(2):121-45.; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8261254>.
- (121) Shea B, Grimshaw J, Wells G, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007;7(1):10.
- (122) Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007 Feb 15;7:10.
- (123) Cochrane IMS. **GRADEpro**. 2012; Available at: <http://ims.cochrane.org/revman/gradepr>. Accessed Julio 16, 2012.

- (124) Ministerio de Salud y Protección Social - República de Colombia. Resolución Número 8430 de 1993. 2012; Available at: <http://www.minsalud.gov.co/Normatividad/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf>. Accessed Julio 16, 2012.
- (125) Council for international organizations of medical sciences. Pautas éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. 2012; Available at: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/frame_guidelines.htm. Accessed 16/ Julio, 2012.
- (126) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):137-142.
- (127) Gómez C, Ardila J. Estudio de Casos y Controles. In: Ruiz M, editor. *Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada*. 2nd ed. Bogotá, Colombia: Editorial médica Panamericana; 2004. p. 265-278.
- (128) SAS Software Solutions. **SAS 9.3**. 2012; Available at: <http://www.sas.com/software/sas9/>. Accessed Julio 17, 2012.
- (129) Rodriguez MN, Ruiz JG. Plan de análisis. In: Ruiz M, editor. *Epidemiología Clínica: Investigación Clínica Aplicada*. 2a. ed. Bogotá, Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 456-464.
- (130) Sinha SK, Gupta S, Donn SM. Immediate respiratory management of the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008 Feb;13(1):24-29.
- (131) Rojas-Reyes MX, Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Mar 14;3:CD000510.
- (132) Rojas-Reyes M, Lozano J, Solà I, Bonfill Cosp X, Soll R. Ventilation strategies in the early management of intubated preterm infants: Effect on Bronchopulmonary dysplasia and other neonatal outcomes. Accepted for publication in the Cochrane database of systematic reviews. March 2013.
- (133) Rojas MX, Rojas MA, Lozano JM, Rondón MA, Charry LP. Regional Variation on Rates of Bronchopulmonary Dysplasia and Associated RiskFactors ISRN *Pediatrics* 2012:Article ID 685151, 9 pages.
- (134) Keyeux G, Penchaszadeh V, Saada A. *ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS Y POLÍTICAS DE SALUD PÚBLICA*. 1a. ed. Bogotá: UNESCO; Red Latinoamericana y del Caribe; Universidad Nacional de Colombia. Instituto de Genética; 2006.
- (135) Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol* 2007 Jul;27(7):422-427.
- (136) Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrom K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1994 Oct 20;331(16):1051-1055.

- (137) Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999 Feb;103(2):E24.
- (138) Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2009 Sep;98(9):1400-1408.
- (139) Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987 Jan;79(1):26-30.
- (140) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008 Feb 14;358(7):700-708.
- (141) The World Bank. PIB per cápita (US\$ a precios actuales). 2013; Available at: <http://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD>. Accessed February 20, 2013.
- (142) Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012 Apr;166(4):372-376.
- (143) van Kaam AH, Rimensberger PC, Borensztajn D, De Jaegere AP, Neovent Study Group. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. *J Pediatr* 2010 Nov;157(5):767-71.e1-3.
- (144) Klingenberg C, Wheeler KI, Owen LS, Kaarsen PI, Davis PG. An international survey of volume-targeted neonatal ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Mar;96(2):F146-8.
- (145) Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996 Feb;97(2):210-215.
- (146) Akram Khan M, Kuzma-O'Reilly B, Brodsky NL, Bhandari V. Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2006 Jul;26(7):428-435.
- (147) Young KC, Del Moral T, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. The association between early tracheal colonization and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2005 Jun;25(6):403-407.
- (148) Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005 Dec;147(6):786-790.
- (149) Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Aug;152(2):640-646.
- (150) Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999 Dec;46(6):641-643.

- (151) de Meer K, Heymans HS, Zijlstra WG. Physical adaptation of children to life at high altitude. *Eur J Pediatr* 1995 Apr;154(4):263-272.
- (152) Britton JR. Altitude, oxygen and the definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2012 Nov;32(11):880-885.
- (153) Lee SK, Ye XY, Singhal N, De La Rue S, Lodha A, Shah PS, et al. Higher Altitude and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia among Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2012 Nov 12.
- (154) Chowdhury O FAU - Wedderburn, Catherine,J., FAU WC, Duffy DF, Greenough A. CPAP review. *European journal of pediatrics JID* - 7603873 0227.
- (155) Lu YF, Yao QF, Gu JF, Shen C. Methodological reporting of randomized clinical trials in respiratory research in 2010. *Respiratory care JID* - 7510357 EDAT- 2013/01/12 06:00 MHDA- 2013/01/12 06:00 CRDT- 2013/01/12 06:00 AID - respcare.01877 pii] AID - 10.4187/respcare.01877 doi] PST - aheadofprint 0111.
- (156) The CONSORT g. The CONSORT statement. January 20 -2012; Available at: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>. Accessed February 2th, 2013.
- (157) von Elma E, Altman D, Egger M, Pocock S, Go P, Vandembroucke J, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit* 2008;22(2):144-150.
- (158) Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, Albanese A, Weinstein M, McGuinness G, et al. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol* 2001 Sep 15;154(6):521-529.
- (159) Greenough A. Long-term pulmonary outcome in the preterm infant. *Neonatology* 2008;93(4):324-327.
- (160) Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2012 Jul 13;12:17-2466-12-17.
- (161) Bryce JF, Boschi-Pinto CF, Shibuya K FAU - Black, Robert,E., Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet JID* - 2985213R 0412(1474-547).
- (162) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics* 2012 Nov;130(5):e1113-20.
- (163) Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16;(3):CD005496. doi(3):CD005496.
- (164) Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010 May;125(5):921-930.

(165) Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011 Aug 2;9:92-7015-9-92.

(166) Andabaka T, Nickerson J, Rojas-Reyes M, Rueda J, Bacic V, Barsic V. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2013 Art. No.: CD006602. DOI:10.1002/14651858.(4).

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

**Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina
Preventiva**

Memoria de Tesis presentada en la modalidad de compendio de
publicaciones realizadas por María Ximena Rojas Reyes para optar al grado
de Doctor en:

“Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica”

TOMO II- ANEXOS

MARIA XIMENA ROJAS REYES

Doctoranda

XAVIER BONFILL COSP

Director

Barcelona, Mayo de 2013

MANEJO RESPIRATORIO DEL RECIEN NACIDO PREMATURO Y

OTROS FACTORES ASOCIADOS CON LA DISPLASIA

BRONCOPULMONAR: *Una evaluación desde la evidencia existente y*

la situación actual en algunas unidades de cuidado neonatal de

Colombia.

CONTENIDO

ANEXO 1.....	4
Manuscrito: Nasal intermittent positive pressure ventilation versus Continues Positive Air way pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: A Systematic Review.	4
ANEXO 2.....	5
Manuscrito: Análisis de costo efectividad de las alternativas de soporte ventilatorio en el manejo del recién nacido prematuro con síndrome de dificultad respiratoria.....	5
ANEXO 3.....	6
Informe: Análisis económico de las alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia.	6
ANEXO 4.....	7
Guía de atención Integral al Recién Nacido con Trastornos Respiratorios. Ministerio de la Protección Social – COLCIENCIAS.....	7
ANEXO 5.....	8
Manuscrito: Costos Médicos Directos del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido en Colombia.....	8
ANEXO 6.....	9
Artículo: Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. BMC Pulm Med 2012 Jul 13;12:17-2466-12-17.....	9
ANEXO 7.....	10
Artículo: Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. Pediatrics 2012 Nov;130(5): e1113-20.....	10
ANEXO 8.....	11
Artículo: Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI:10.1002/14651858.....	11

ANEXO 1.

Manuscrito: Nasal intermittent positive pressure ventilation versus Continues Positive Air way pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: A Systematic Review.

Este manuscrito está enfocado a presentar los resultados de la revisión sistemática realizada como parte de la *overview*, que evaluó la evidencia encontrada sobre efectividad comparativa de las dos estrategias de soporte respiratorio no invasivas: la presión positiva continua en la vía aérea (que se ha nombrado como CPAP en este documento) y la ventilación nasal con presión positiva intermitente, conocida como NIPPV (por sus siglas en inglés). Este manuscrito se encuentra en proceso de publicación y no había sido publicado en el momento de presentar esta tesis doctoral.

ANEXO 2.

Manuscrito: Análisis de costo efectividad de las alternativas de soporte ventilatorio en el manejo del recién nacido prematuro con síndrome de dificultad respiratoria.

Este manuscrito reporta los resultados finales de un análisis de costo-efectividad que se realizó con el objetivo de determinar el costo-efectividad relativo de las tres prácticas de soporte ventilatorio más comúnmente usadas en Colombia para el manejo del recién nacido prematuro, que no incluyen la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria sino el tratamiento temprano ante la aparición de los primeros signos de síndrome de dificultad respiratoria. Este manuscrito se encuentra sometido a publicación en la revista científica de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research: "Value in health"* y al momento de cierre de esta tesis no había sido publicado.

ANEXO 3.

Informe: Análisis económico de las alternativas para la profilaxis del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia.

Este análisis económico hace parte de la guía de práctica clínica titulada: "Guía de atención Integral al Recién Nacido con Trastornos Respiratorios", Ministerio de la Protección Social-COLCIENCIAS, Colombia 2013. Este informe fue tomado de la versión final de la guía enviada a diagramación en Bogotá en el mes de Marzo de 2013, después de cumplir el proceso de aprobación por pares externos.

ANEXO 4.

Guía de atención Integral al Recién Nacido con Trastornos Respiratorios. Ministerio de la Protección Social – COLCIENCIAS.

Esta guía de práctica clínica fue desarrollada por la Alianza CINETS (Consortio formado por los Departamentos de Epidemiología Clínica y Salud Pública de las Facultades de medicina de tres Universidades Colombianas. Pontificia Universidad Javeriana, Universidad de Antioquia y Universidad nacional de Colombia) bajo contratación del Ministerio de la Protección Social de la Republica de Colombia (licitación pública de 2011). En su desarrollo, la autora de esta tesis participó como miembro metodológico del panel de expertos.

La guía incluye recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención secundaria de cinco entidades respiratorias específicas: Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido, Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio, Neumonía neonatal, Taquipnea Transitoria del Recién nacido e Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Este anexo contiene únicamente la información global de la guía, el resumen ejecutivo y el apartado 5.1. de la misma, correspondiente a las recomendaciones sobre el Síndrome de Dificultad Respiratoria, para las cuales se utilizó gran parte de la información generada en los trabajos de esta tesis. Estos apartes fueron tomados de la versión final de la guía enviada a diagramación en Bogotá en el mes de Marzo de 2013, después de cumplir el proceso de aprobación por pares externos.

ANEXO 5.

Manuscrito: Costos Médicos Directos del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido en Colombia.

Este manuscrito se encuentra sometido para publicación en la revista científica de la Universidad nacional de Colombia "Revista de salud Pública" ISSN 0124 0064 (circulación internacional) y al momento de cierre de esta tesis no había sido publicado.

ANEXO 6.

Artículo: Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. BMC Pulm Med 2012 Jul 13;12:17-2466-12-17.

ANEXO 7.

Artículo: Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, Rondon MA, Bastidas JA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. Pediatrics 2012 Nov;130(5): e1113-20.

ANEXO 8.

Artículo: Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Basic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI:10.1002/14651858.

TITLE PAGE

Title: Nasal intermittent positive pressure ventilation versus Continues Positive Air way pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: a Systematic Review.

Corresponding Author:

MaríaXimena Rojas-Reyes. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine. Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7ª. # 40-62 2º floor, Bogotá, Colombia.

Tel +57-1-2308320 ext 2811. Fax: +57-1-2856981

e-mail: mxrojas@javeriana.edu.co

Co- Authors:

Juan Manuel Lozano, Division of Research &Information, Florida International University College of Medicine, Miami, USA.

e-mail: lozanojm@gmail.com

Ivan Sola, Iberoamerican Cochrane Centre, L'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

e-mail: isola.centro.cochrane@gmail.com

XavierBonfill, Iberoamerican Cochrane Centre, L'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

e-mail: XBonfill@santpau.cat

Key words: "*Infant, Newborn*"[Mesh]; *Preterm*[tiab]; "*Respiration, Artificial*"[Mesh] *respiratory support*[tiab "*Bronchopulmonary Dysplasia*"[mh]

Word account (excluding title, abstract, references, figures and tables) 2500 words

ABSTRACT (250 words)

Objective:

To determine whether NIPPV compared with NCPAP in the stabilization of preterm infants with early respiratory distress sings improves critical pulmonary and neurological outcomes and reduces the need for mechanical ventilation and death in the neonatal period.

Design:

We performed a systematic review and meta-analysis from RCTs, following the Cochrane Collaboration methodology. A comprehensive literature search was undertaken up to March 2012.

Main outcome measurements:

Main outcome was the need of mechanical ventilation via endotraqueal tube. Data for other five critical outcomes were extracted and combined when appropriate using the fixed effects model. Independent subgroup analyses by use of surfactant were conducted. The evidence from pulled estimates for each outcome was then assessed and graded following the GRADE framework.

Results:

Among ten initial eligible trials, three were included. Non trial used prophylactic or early surfactant. NIPPV resulted in a reduction of the need of mechanical ventilation by endotraqueal tube [3 trials; 360 infants; relative risk: 0.60, 95%CI 0.43-0.83; risk difference -0.15 95%CI -0.24 -0.06; NNT 6]. The GRADE quality of this evidence is moderate. Meta-analysis of all other outcomes assessed resulted in lack of power to reach conclusive results. The GRADE quality evidence is low for the majority of outcomes assessed due to imprecision and risk of bias mainly because not blinded outcome assessment.

Conclusions:

The effects of non-invasive strategies, such as NIPPV and NCPAP, on neurological outcomes must be studied in larger trials in order to determine their differential effects on pulmonary and neurological critical neonatal outcomes when they are used as part of comprehensive early management of preterm neonates at risk of develop RDS.

INTRODUCTION

Non-invasive techniques such as nasal continuous positive air way pressure (NCPAP) and nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV), used for stabilization of preterm neonates in the early course of respiratory distress syndrome (RDS) has demonstrated to be effective in reducing the need of mechanical ventilation via endotracheal tube (MVET). These techniques also seem to reduce neonatal mortality (1,2).

In a study including infants <30 weeks gestational age assisted primarily with NCPAP (experimental group) or receiving standard care, NCPAP was associated to oxygenation improving and reduced the risk of MVET(3,4). In a recent study(5) in very preterm infants (<27 weeks gestation) the use of NCPAP treatment early after birth has been associated with fewer days of mechanical ventilation, and with less need of MVET by day seven compared with the conventional mechanical ventilation plus surfactant. However, NCPAP used early after birth in has also been associated with a significant increase in the risk of air leak syndromes and no differences in bronchopulmonary dysplasia (BPD) or chronic lung disease (CLD) rates, when compared to intermittent positive pressure in conventional ventilation (IPPV) and the long-term neurological outcomes associated of NCPAP are still uncertain. (6). These findings may be explained by the high rates of failures reported in NCPAP and the subsequent use of mechanical ventilation; nearly half of infants treated with NCPAP have required MVET within the first 5 days of live. Fuchs et al studied 140 infants (GA 26.2+/-1.6 weeks) stabilized with NCPAP in the delivery room and found that 51% failed NCPAP within 48 h after birth(7,8); the German neonatal research network (12 German neonatal intensive care units) studied 220 infants (GA 26 + 0 to 28 +/- 6 weeks) stabilised with continuous positive airway pressure and found that 46% of infants receiving surfactant treatment by traditional transient endotracheal intubation, and 28% of infants receiving surfactant during spontaneous breathing via a thin catheter inserted into the trachea, required mechanical ventilation within the first 3 days of life (9). Trials where infants have been treated with NCPAP in combination with early surfactant, (intubation-surfactant-extubation to NCPAP) have shown an important number of infants failing in NCPAP and requiring MVET (36% to 46% of infants), even though they were successfully extubated to NCPAP after surfactant administration. (10-12).

Despite of this, the use of NCPAP as first-line treatment of RDS in preterm neonates appears to be effective associated to better neonatal outcomes, and it is currently widely recommended to avoid MVET and related pulmonary undesirable outcomes(13,14).

The nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) seems to be a good alternative to reduce the failure in non-invasive strategies, since increases the beneficial effects of NCPAP by supplementing the infants' own breathing efforts. Findings from retrospective studies where NIPPV has used as weaning strategy (after extubation) have shown a reduction on BPD rates associated with NIPPV (15,16).

There is emerging evidence about the use of non-invasive respiratory support strategies and several trials have been conducted to compare clinical outcomes obtained with NCPAP and NIPPV as part of management of preterm infants with RDS (17-27). However trials differ in the time of using the non invasive strategies (as routinely stabilization in delivery room, as part of the INSURE technique or as early treatment of RDS) and also in the outcomes assessed. Whether the use of NIPPV in the early stabilization of spontaneous breathing infants leads to better neurological and pulmonary outcomes than NCPAP, is still unclear.

We conducted a systematic review (SR) of randomized controlled trials (RCT) comparing NCPAP versus NIPPV with or without synchronized mode, with the aim of summarizing and rating the quality of the existing evidence to help clinicians to drive their evidence base decisions.

METHODS

Search strategy and selection criteria

We searched MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) and the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) and the Oxford Data Base of Perinatal Trials up to March 2012. The complete description of the search strategy is available in the online supplement.

We included the RCT if the population studied were preterm or low birth weight neonates with early sings of RDS, and assessed any of the following non-invasive interventions: *nasal intermittent mandatory ventilation (NIMV)*; *nasal synchronized intermittent mandatory ventilation (NSIMV)*; *nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV)* or *synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV)* with the application of *nasal continuous positive air way pressure (NCPAP)*. Definitions were taken from the most recent published expert consensus (14,14,28).

We excluded RCTs if were conducted on populations of neonates with respiratory difficulties from other aetiologies, as well as those looking for weaning interventions after adequately ventilation on CMV.

Three authors (RS, JML and MXR) assessed eligibility of RCTs independently. Differences were resolved by discussion.

Outcomes

Six critical outcomes were assessed: main outcomes were the need for mechanical ventilation via endotracheal tube and incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD); secondary outcomes were, pulmonary air-leak syndromes (including pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum, pneumothorax or gross pulmonary air-leak); IVH grades 3 or 4; periventricular leukomalacia (PVL); patent ductus arteriosous (PDA) and neonatal death. For this review purposes, infants alive with supplemental oxygen at 36 weeks PMA to maintain a target arterial blood oxygen saturation (SaO_2) were defined as presenting with BPD. When data were available, information for middle, moderate and severe BPD according with the Jobe-Bancalari NIH consensus definitions (29) was reported.

Risk of bias assessment and data collection

A third author (IS) evaluated the methodological quality of selected studies using the “Risk of bias assessment tool” proposed by the Cochrane Collaboration (30). Two authors (JML and MXR) extracted the data independently and assessed the overall quality of evidence after completed the meta-analysis for each critical outcome, using GRADE (31).

Measurement of treatment effects and data synthesis

We analyzed categorical data from each trial using relative risk (RR) and risk difference (RD). We performed the meta-analysis using the software supplied by the Cochrane Collaboration (RevMan 5). The Mantel-Haenszel method was used to obtain estimates of typical RR and RD. We reported the 95% confidence interval (CI) on all estimates. The number needed to treat (NNT) was reported for statistically significant results. All meta-analyses were done using the fixed effect model.

Subgroups and evaluation of heterogeneity

We examined heterogeneity between trials by inspecting the forest plots and quantifying the impact of heterogeneity using the I^2 statistic (30). An I^2 value $> 50\%$ was considered substantial heterogeneity and we explored the possible causes (differences in study quality, participants, intervention regimens, or outcome assessment); when heterogeneity could not be removed, we analysed and present data using the random effects model.

We reported on subgroups by use of surfactant, even all included studies did not report routinely use of prophylactic or early surfactant, some studies reporting on subgroup of populations receiving rescue surfactant.

RESULTS

The literature searches yielded 109 references and nine published trials fitted with the established inclusion criteria (17,18,21-24,26,32,33). We excluded six of them for the following reasons; three (18,22,26) because they did not report on any of the outcomes of interest, one (32) because the intervention treatment was used as prophylaxis, another one (23) because the control group received CMV and one more because all infants studied required endotracheal intubation in delivery room {{773 Ramanathan,R. 2012}}. One RCT (Kirpalani 2012), identified as an abstract presented at the last Paediatric Academic Societies (PAS) Annual Meeting on April 2012, was classify as ongoing trial since not all data of interest was reported in the abstract.

At the end three randomized controlled trials (RCTs) met the selection criteria for inclusion: Kugelman 2007, Kishore 2009 and Meneses 2011 (17,21,24,33) (Figure 1).

Risk of bias

All four RCTs have low risk of bias respecting to randomization generation, allocation concealment and complete data at follow up, however all trials were open label and no one of them provided information about blinding outcome assessment, probably all were un-blinded, therefore for this aspect trials were classify as high risk of bias (the risk of bias table is presented in the online supplement).

Description of included RCTs

Detailed descriptions of population, interventions, and outcomes for each RCT are presented in Table 1.

Kuhelman 2007 conducted an open-label RCT in Haifa, Israel, to determine if the use of NSIMV compared with NCPAP decreased the requirement of endotracheal ventilation in preterm neonates <35 wPMA with RDS. According to the author, participants in the intervention group received NIPPV (SIMV) via nasal prongs. A total of 84 infants were enrolled. Randomisation was stratified by birth weight (≤ 1500 gr). Surfactant was given only as rescue therapy.

Kishore 2009 conducted a single centre, open-label RCT in a tertiary care unit in northern India, to determine if NIPPV initiated early in the course of RDS may avoid intubation compared to early NCPAP. A total of 76 infants were enrolled. Randomization was stratified according to gestational age (28 -30 weeks and 31-34 weeks) and administration of surfactant before randomization (received and did not receive surfactant). INSURE technique was used in infants receiving surfactant.

Menesses 2011 conducted a single centre RCT in a tertiary care unit in Recife (Brazil) to determine if early nasal intermittent positive-pressure ventilation (NIPPV) decreases the need of mechanical ventilation compared with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) initiated shortly after birth in infants with RDS. A total of 100 infants were randomised. Surfactant was given only as rescue therapy if infants needed invasive MV.

Effects of interventions on critical outcomes

1. Need of mechanical ventilation by endotraqueal tube or treatment failure

Need of mechanical ventilation by endotraqueal tube or treatment failure within the first 72 hours of live was reported on all included trials. The criteria for failure of nasal support were similar among studies and based on clinical deterioration (increased respiratory distress) including $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg with $\text{pH} < 7.2$ or arterial oxygen saturation (SaO_2) $< 88\%$ on $\text{FiO}_2 > 50\%$ or apnoeas requiring repeated stimulation.

The meta-analysis including all studies (figure 2), regardless if infants received or not surfactant, demonstrated a significant decrease in the risk of need of MVET associated with the use of NIPPV [3 trials, 360 infants; RR 0.60, 95%CI (0.43 to 0.83); RD -0.15 95%CI -0.24 -0.06) ($I^2 5\%$); NNT 6, 95%CI (15 to 4)]. The quality of this evidence is moderate according

with GRADE framework (table 2). For the subgroup of infants receiving rescue surfactant therapy, there is a trend towards a reduced risk of need of MVET associated with the use of NIPPV [2 trials, 185 infants; RR 0.72, 95%CI (0.49 to 1.06) (I^2 5%); RD -0.12 95%CI (-0.26 to 0.02)]. The quality of this evidence is low due to imprecision and risk of bias table.

Confidencial- Manuscrito en revisión de los autores

2. *Bronchopulmonary dysplasia.*

Kugelman 2007 and Meneses 2010 used similar definitions for BPD (need of supplemental oxygen to keep the SaPO₂ >92% measured at 36 weeks PMA in survivors). Kishore 2009 reported on oxygen requirement at 36 wPMA and on BPD defined as oxygen dependency at 28 days of life. Meta-analysis including data from all three trials (figure 3) showed a non statistically significant reduction in the risk of BPD associated with the use of NIPPV compared to NCPAP [3 trials; 314 infants; RR 0.57, 95%CI 0.17 to 1.87, I²=48%. The quality of this evidence is low due to risk of bias and important imprecision of estimates (table 2). Data for preterm infants, who had received surfactant, comes just from one trial (Meneses 2012), according with this, there is a trend towards a increased risk of BPD associated with NIPPV compared to CPAP, but lack of precision cannot allow any conclusion. The GRADE quality of evidence for this outcome is low due to risk of bias and imprecision (table 2). It is very likely that further research change the direction of effects on this outcome.

3. *Neonatal death or death before discharge*

All included RCTs but Kugelman 2007, reported on this outcome. Meta-analysis including data from Meneses 2009 and Kishore 2009 (figure 4), showed a non statistically significant trend toward a reduction in the risk of death before discharge associated with the use of NIPPV compared to NCPAP [2 trials; 276 infants; RR 0.78, 95%CI 0.50 to 1.22, I²=0%]. There is not data on death for infants receiving surfactant. The GRADE quality of evidence for this outcome is moderate due to imprecision (table 2)..

4. *Pulmonary air leak*

The presence of pneumothorax, pneumomediastinum, pneumopericardium or pulmonary interstitial emphysema was reported in all included RCTs. Meta-analysis (figure 5) showed a very imprecise results that do not allow to any conclusion [3 trials; 360 infants; RR 0.71, 95%CI 0.28 to 1.82; RD -0.02 95%CI-0.06 0.03; I²=0%]. The quality of the evidence supporting these findings is low due to risk of bias (lack of blinding assessment) and very important imprecision in estimations reported by Kugelman et al.(24) (table 2).

5. *Intraventricular haemorrhage grades 3 or 4*

All included studies reported on this outcome. Results from meta-analysis (figure 6) showed a non statistically significant trend toward a reduction in the risk of HIV grades 3 or 4 with the use of NIPPV, however the lack of precision cannot allow to conclusions. [3 trials; 308 infants; RR 0.88, 95%CI 0.51 to 1.52; RD -0.02 95%CI -0.09 0.06; $I^2=0\%$]. The GRADE quality of evidence is low due to risk of bias and imprecision (table 2). There was no independent information reported for the subgroup of infants receiving surfactant.

6. Patent ductus arteriosus

Only Menesses 2011 reported on this outcome. Results from this trial showed a non statistically significant trend towards a reduction in the risk of PDA with the use of NIPPV compares to CPAP regardless the use of surfactant[1 trials; 200 infants; RR 0.86, 95%CI 0.55 to 1.36; RD -0.04 95%CI -0.16 0.08]. The GRADE quality of evidence is low due to risk of bias, imprecision and small number of events (table 2). It is very possible that further research change direction of the effect and conclusions.

DISCUSSION

NIPPV has been presented as an effective non-invasive alternative for the management of respiratory distress. Evidence from three trials that have assessed the comparative effectiveness of NIPPV and NCPAP as early treatment of RDS in preterm infants reveals that NIPPV is associated with a reduction in the risk of MVET or failure in the non-invasive technique used, compared with NCPAP. However this evidence did not response to the aim of knowing if there is any additional benefit in the effect on neonatal pulmonary and neurological outcomes between these two strategies when are used as part of the early stabilization of infants at risk of developing RDS.

Results from the most recent updated Cochrane review on prophylactic versus selective use of surfactant(34) showed that in infants receiving prenatal corticosteroids, the use of early NCPAP and selective surfactant (ie. once initial SDR signs appear) resulted in better outcomes than other approaches. A recent trial (11) conducted to evaluate the effectiveness of three different early management approaches, showed that use of NCPAP early after birth as prophylaxis strategy was associated with better neonatal outcomes such as reduced need of CMV and less number of surfactant doses. Whether similar findings could be reaching with the use of NIPPV or if it is superior to NCPAP is one of the most important questions to be answer in this field.

Trials included in this review varied widely in the time of recruiting and place infants to allocated interventions and because of that did not help to answer this question. In the trial conducted by Kishore 2009, infants were recruited within the 6 first hours of live if they developed RDS; while in the Meneses 2011 trial, infants were randomized to interventions once admitted to neonatal care unit and presenting clinical sings of respiratory distress. In the Kugelman 2009 trial, spontaneous breathing infants resenting with initial sings of respiratory distress were recruited in delivery room.

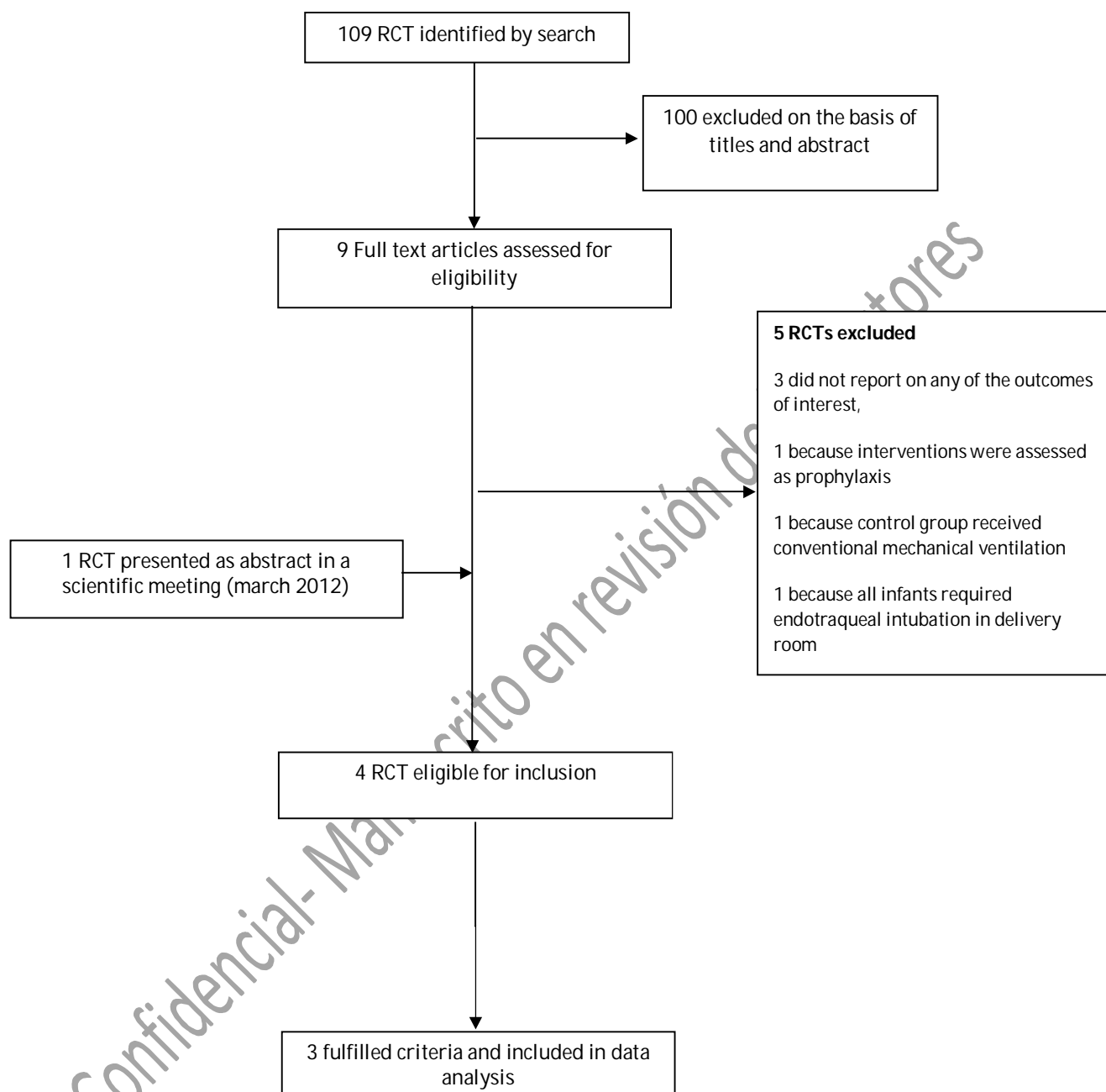
No one independent RCT and neither the meta-analysis showed statistically significant differences in the incidence of BPD when comparing these two respiratory support techniques. The absolute numbers of infants in the included RCTs who presented PDA, HIV grades 3 and 4 and air leak syndrome or death were too small, resulting in lack of power to allow valid conclusions. It is very likely that differences in the effect of NIPPV and NCPAP on these neurological and pulmonary outcomes may be not as important as those seen on the need of MVET and it is necessary to study larger number of infants to find out the real differences if they exist. The GRADE quality of evidence for these outcomes is low due to imprecision in estimations; this means that results from further trials may change direction of the effects and conclusions. The fact that NIPPV may lead to less necessity of MVET can be explained because preterm newborns often have sleep apneas, during which they are unable to have alveolar gas exchange; if they are supported just with NCPAP, during the apnoea period, the expiratory PEEP will keep the alveoli recruited but no further air gas exchange will take place until the infants recover spontaneous breathing. Infants presenting with long apnoea periods or very frequent ones soon will have hypercapnia, and the respiratory distress could arise requiring additional ventilation support. As NIPPV combines NCPAP with the IPPV, if the infant felt in apnoea, the gas exchange will be maintained due to both synergic actions; one the IPPV delivered by ventilator will insufflate air to the lungs while the CPAP keeps the alveoli recruited, resulting in better oxygenation and therefore less respiratory distress(35). However a Cochrane meta-analysis assessing for effectiveness of the NIPPV in treatment of apnea, included two trials and showed no differences in pCO₂ (mmHg) at the end of the 4-6 hour study period [WMD 0.95 (-3.05, 4.94)](27).

In summary, the current existing evidence does not allow defining the effect that NIPPV may have when used as prophylaxis strategy to be use in preterm infants at risk of RDS or in the early treatment of the RDS combined or not with the administration of surfactant. Research

efforts should be aimed to investigate the use of prophylactic non-invasive strategies in order to identify if NCPAP, NIPPV or SNIPPV lead to better pulmonary and long-term neurological outcomes when used as part of a comprehensive management approach of preterm neonates.

Confidencial- Manuscrito en revisión de los autores

Figure 1. Search results and selection process.



Confidencial- Manuscrito en revisión de los autores

Figure 2. Need of MVET

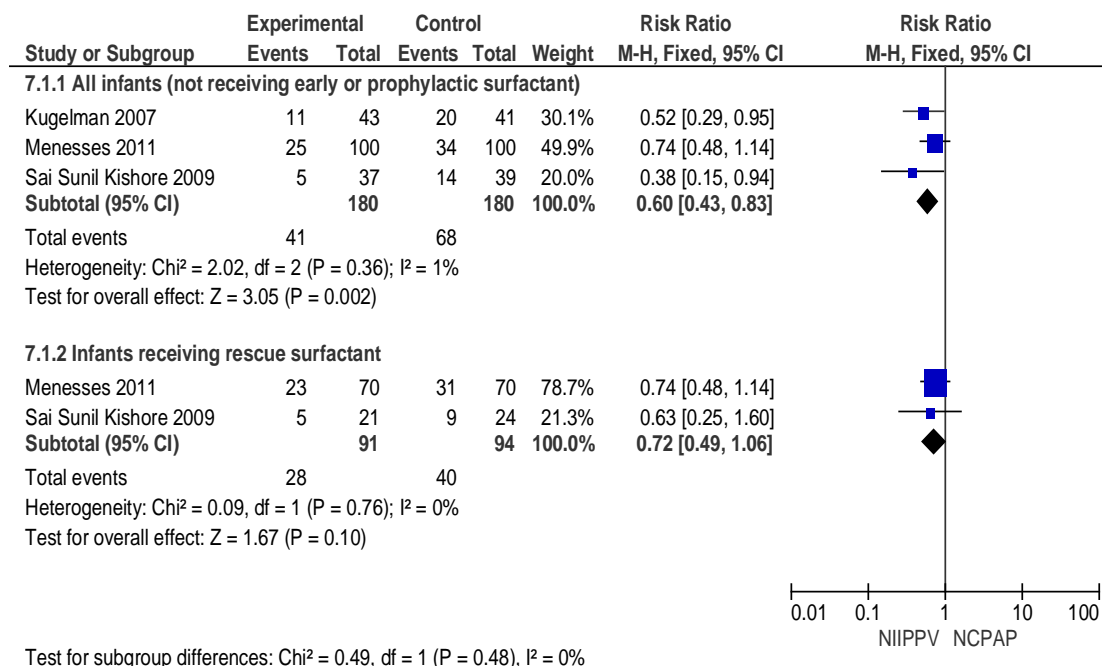


Figure 3. BPD (oxygen supplement requirement at 36 wPMA)

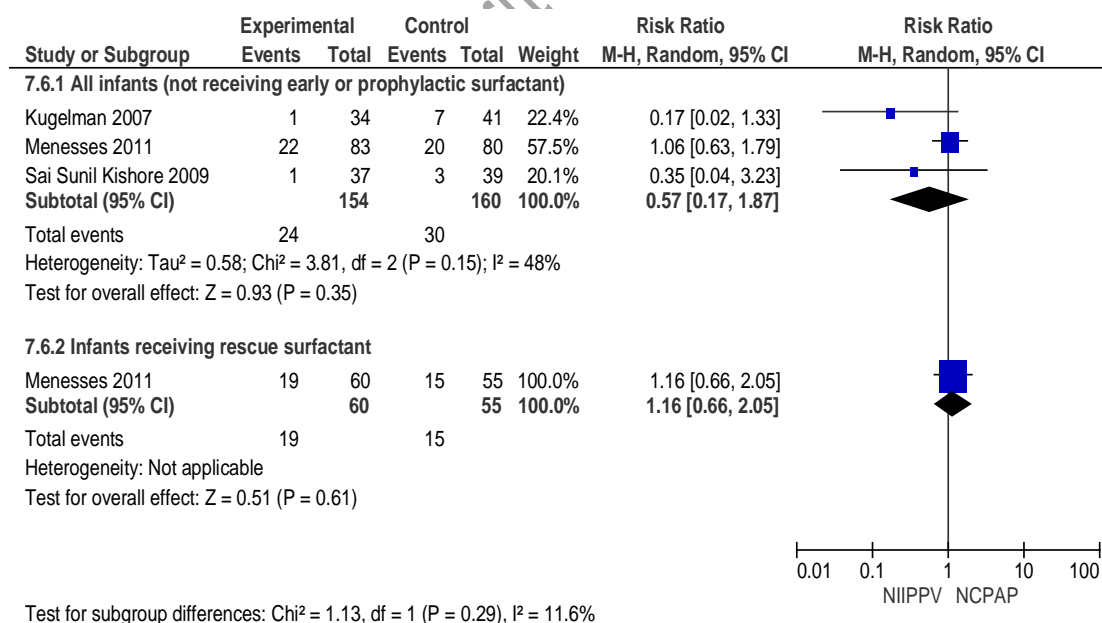


Figure 4. Neonatal Death

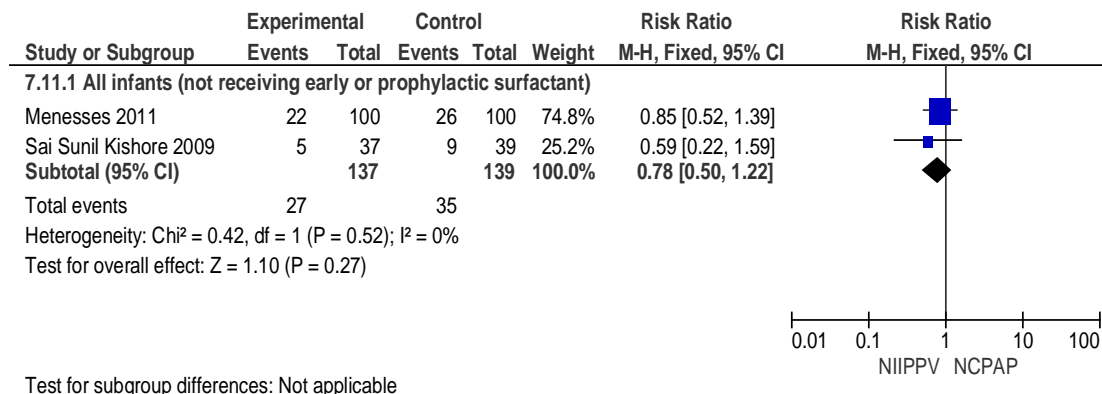


Figure 5. Pulmonary airleak

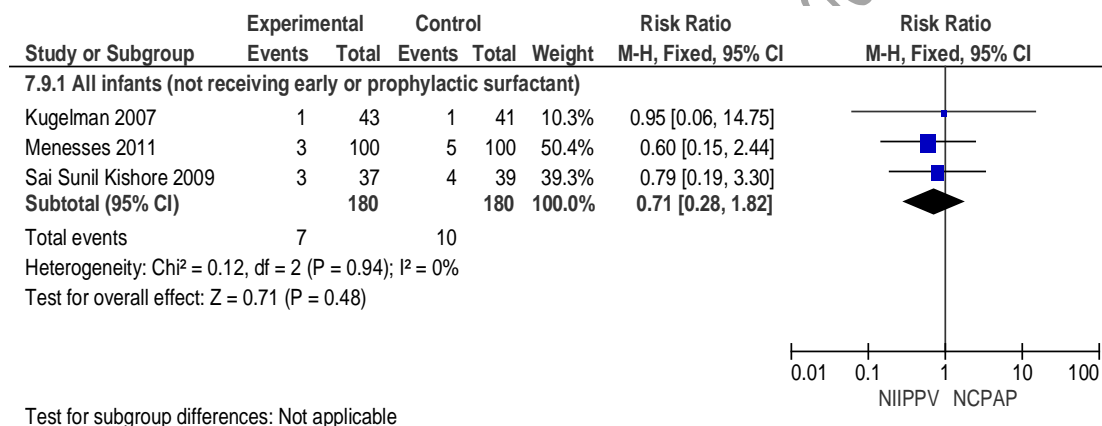


Figure 6. IVH grades 3 or 4

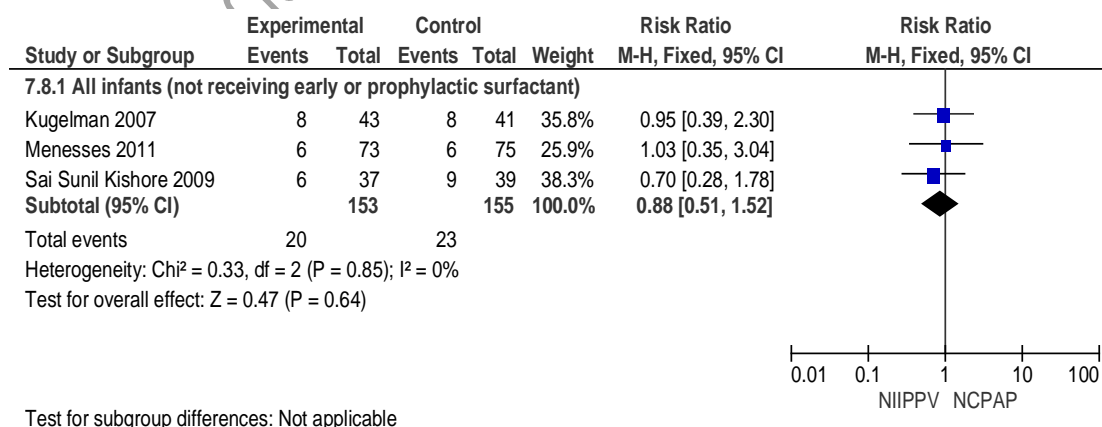


Table 1. Description of included studies				
Author, year	Interventions	Population (trials)	Relevant Outcomes for this review	Comment of publication status
Kulgeman 2007	NIPPV vs. NCPAP. NIPPV was set at synchronized mode (SNIPPV): rates of 12 to 30 breaths/min; 0,3 seconds for inspiratory time, PEEP 6 cm H ₂ O and positive peak inspiratory pressure(PIP) of 14 to 22 cm H ₂ O. NCPAP was set at 6 to 7 cm H ₂ O; oxygen was adjusted to keep oxygen saturation between 88% and 92%. Surfactant was given only as rescue therapy.	Preterm neonates (birth weight 1533 ± 603 vs. 1616 ± 494 g, gestational age 30.6 ± 3.0 vs. 31.1 ± 2.3 weeks, who needed respiratory support.	Primary outcome was failure in the allocated mode or need of endotracheal ventilation. Secondary outcomes were saturation, heart rates, and time to stop nasal support, duration of oxygen, BPD, air leak, IVH of any grade, and length of hospital stay.	Single-site RCT. Data were reported for the whole population included, and for the birth weight subgroups.
Kishore 2009	'Early-NIPPV' vs 'early-NCPAP' after stratifying for gestational age (28–30 weeks, 31–34 weeks) and surfactant use. NIPPV was set at non-synchronized mode, rates up to 50breaths/min, PIP 15-16 cm H ₂ O, PEEP 5 cm H ₂ O, inspiratory time 0,3 - 0,35 sec and flow of 6-7 lt/min. NCPAP was initiated with 5 cm H ₂ O and flow 6-7 lt/min. Target saturation was 88%.	Preterm neonates (28–34 weeks gestation) with RDS within 6 h of birth and Downe's score ≥4. Infants with any major congenital anomalies, severe cardiovascular instability, or poor respiratory efforts were excluded.	Primary outcome was failure of the allocated mode within 48 h. Secondary outcomes were duration of oxygen, BPD, air leak, IVH any grade, PVL, septicaemia, upper airway injury, apnoea, and bradycardia.	Single-site RCT. No subgroups results were reported.
Menesses, 2011	NIPPV vs. NCPAP NIPPV in the non-synchronized mode: 20 to 30 breaths/min; PIP 15 to 20 cm H ₂ O, PEEP of 4 to 6 cm H ₂ O, inspiratory time 0.4 to 0.5 sec; flow rate of 8 to 10L/minute. NCPAP group were initiated on a pressure of 5 to 6 cm H ₂ O and a flow of 8 to 10 L/min by an underwater seal (Bubble CPAP system).	Preterm infants (26 to 33-67 weeks gestation) with clinical evidence of RDS. Infants with any major congenital anomalies, presence of cardiovascular instability, or intubation at admission to the neonatal intensive care unit were excluded.	The primary outcome was the need for intubation within the first 72 hours of life. Total duration (in days) on ETT ventilation, NCPAP, or on supplemental oxygen. Incidence of pneumothorax, and BPD (defined according to the National Institutes of Health consensus). Incidence of PDA, NEC, IVH grades 3 and 4, ROP stage 3, time to full feeds, and length of hospital stay.	Single-site RCT

Table 2. Quality of evidence by outcome assessed

Outcomes	No of Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with CPAP	Risk difference with NIPPV (95% CI)
Need for MVET or failure within first 72 hours - All infants	360 (3 studies)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ¹ due to risk of bias	RR 0.6 (0.43 to 0.83)	378 per 1000	151 fewer per 1000 (from 64 fewer to 215 fewer)
Need for MVET or failure within first 72 hours - Infants receiving rescue surfactant	185 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	RR 0.72 (0.49 to 1.06)	426 per 1000	119 fewer per 1000 (from 217 fewer to 26 more)
bronchopulmonary dysplasia (BPD) - All infants	314 (3 studies)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	RR 0.57 (0.17 to 1.87)	188 per 1000	81 fewer per 1000 (from 156 fewer to 163 more)
bronchopulmonary dysplasia (BPD) - Infants receiving rescue surfactant	115 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,3} due to risk of bias, imprecision	RR 1.16 (0.66 to 2.05)	273 per 1000	44 more per 1000 (from 93 fewer to 286 more)
patent ductus arteriosus (PDA) - All infants	200 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	RR 0.86 (0.55 to 1.36)	290 per 1000	41 fewer per 1000 (from 130 fewer to 104 more)
HIV grades 3 or 4 - All infants	308 (3 studies)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	RR 0.88 (0.51 to 1.52)	148 per 1000	18 fewer per 1000 (from 73 fewer to 77 more)
pulmonary air-leak syndromes - All infants	360 (3 studies)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,3} due to risk of bias, imprecision	RR 0.71 (0.28 to 1.82)	56 per 1000	16 fewer per 1000 (from 40 fewer to 46 more)
neonatal death - All infants	276 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	RR 0.78 (0.5 to 1.22)	252 per 1000	55 fewer per 1000 (from 126 fewer to 55 more)

¹ All studies were open label and did not provided information about blinding outcome assessment (probably un-blinded)

² Wide 95% confidence interval including value of 1

³ Very wide 95% confidence interval

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Confidencial- Manuscrito en revisión de los autores

ACKNOWLEDGEMENTS

To the Doctoral Program in *Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica* of the Department of Paediatrics and Preventive Medicine, School of Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain. A/Prof MX Rojas is PhD candidate at this program.

COMPETING INTERESTS

Maria Ximena Rojas and Juan Manuel Lozano have participated as co-investigators of independent trials supported in part by Abbott Laboratories and Fisher and Pickell Ind.

Roger Soll has acted as a consultant and invited speaker for several of the pharmaceutical companies which manufacture surfactant preparations (Abbott Laboratories, Ross Laboratories, Chiesi Pharmaceuticals, Dey Laboratories, Burroughs Wellcome).

FUNDING:

This research project was supported by the Faculty of Medicine of the Pontificia Universidad Javeriana and the Iberoamerican Cochrane Centre. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Pontificia Universidad Javeriana.

CONTRIBUTOR STATEMENT

Maria Ximena Rojas and **Juan Manuel Lozano** designed the review, set the objectives, selected and extracted data from the included systematic reviews (SR) and randomized control trials (RCT). They also drafted the article and approved the final manuscript before its publication. **Maria Ximena Rojas** coordinated the review process.

Ivan Sola contributed with the design of the review and the protocol, he designed and conducted the literature search strategy, and assessed the methodological quality of the selected RCTs. He made significant intellectual contributions to the article before its publication.

Xavier Bonfill contributed with the design of the review and the protocol. He made significant intellectual contributions to the article before its publication.

Roger Soll reviewed the manuscript and made significant intellectual contributions to the article and approved the final manuscript before its publication.

REFERENCES

- (1) Bancalari E, Claure N. Non-invasive ventilation of the preterm infant. *Early Hum Dev* 2008 Dec;84(12):815-819.
- (2) Nowadzky T, Pantoja A, Britton JR. Bubble continuous positive airway pressure, a potentially better practice, reduces the use of mechanical ventilation among very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2009 Jun;123(6):1534-1540.
- (3) 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 Jun;113(6):e560-3.
- (4) De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001 Apr;37(2):161-167.
- (5) SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010 May 27;362(21):1970-1979.
- (6) Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008 Feb 14;358(7):700-708.
- (7) Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Sep;96(5):F343-7.
- (8) Fuchs H, Lindner W, Buschko A, Trischberger T, Schmid M, Hummler HD. Cerebral oxygenation in very low birth weight infants supported with sustained lung inflations after birth. *Pediatr Res* 2011 Aug;70(2):176-180.
- (9) Gopel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011 Nov 5;378(9803):1627-1634.
- (10) Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):137-142.

(11) Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011 Nov;128(5):e1069-76.

(12) Reininger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2005 Nov;25(11):703-708.

(13) Roehr CC, Grobe S, Rudiger M, Hummler H, Nelle M, Proquitte H, et al. Delivery room management of very low birth weight infants in Germany, Austria and Switzerland—a comparison of protocols. *Eur J Med Res* 2010 Nov 25;15(11):493-503.

(14) Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology* 2010 Jun;97(4):402-417.

(15) Kulkarni A, Ehrenkranz RA, Bhandari V. Effect of introduction of synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation in a neonatal intensive care unit on bronchopulmonary dysplasia and growth in preterm infants. *Am J Perinatol* 2006 May;23(4):233-240.

(16) Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines. *J Perinatol* 2010 Aug;30(8):505-512.

(17) Ramanathan R, Sekar KC, Rasmussen M, Bhatia J, Soll RF. Nasal intermittent positive pressure ventilation after surfactant treatment for respiratory distress syndrome in preterm infants <30 weeks' gestation: a randomized, controlled trial. *J Perinatol* 2012 Feb 2.

(18) Gao WW, Tan SZ, Chen YB, Zhang Y, Wang Y. Randomized trail of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010 Jul;12(7):524-526.

(19) Owen LS, Morley CJ, Dawson JA, Davis PG. Effects of non-synchronised nasal intermittent positive pressure ventilation on spontaneous breathing in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Nov;96(6):F422-8.

(20) Chang HY, Claire N, D'ugard C, Torres J, Nwajei P, Bancalari E. Effects of synchronization during nasal ventilation in clinically stable preterm infants. *Pediatr Res* 2011 Jan;69(1):84-89.

(21) Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2009 Sep;98(9):1412-1415.

- (22) Bisceglia M, Belcastro A, Poerio V, Raimondi F, Mesuraca L, Crugliano C, et al. A comparison of nasal intermittent versus continuous positive pressure delivery for the treatment of moderate respiratory syndrome in preterm infants. *Minerva Pediatr* 2007 Apr;59(2):91-95.
- (23) Bhandari V, Gavino RG, Nedrelow JH, Pallela P, Salvador A, Ehrenkranz RA, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol* 2007 Nov;27(11):697-703.
- (24) Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr* 2007 May;150(5):521-6, 526.e1.
- (25) Meneses J. Benefits of nasal intermittent mandatory ventilation for preterms. *J Pediatr* 2007 Nov;151(5):e19; author reply e19-20.
- (26) Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, Milcarek B, Hart J, Lawrysh-Plunkett R, et al. Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol* 2006 Sep;41(9):875-881.
- (27) Lemyre B, Davis PG, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1)(1):CD002272.
- (28) American Association for Respiratory Care. **AARC Clinical Practice Guideline: Application of Continuous Positive Airway Pressure to Neonates via Nasal Prongs, Nasopharyngeal Tube, or Nasal Mask—2004 Revision & Update**. *Respir Care* 2004;49(9):1100-108.
- (29) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-1729.
- (30) Higgins JPT, Green S editors. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 5.0.2 updated September 2009 ed.: The Cochrane Collaboration; 2009.
- (31) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011 Apr;64(4):383-394.
- (32) Tooley J, Dyke M. Randomized study of nasal continuous positive airway pressure in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2003 Oct;92(10):1170-1174.
- (33) Meneses J, Bhandari V, Alves JG, Herrmann D. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011 Feb;127(2):300-307.

(34) Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2)(2):CD000510.

(35) Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Pressure variation during ventilator generated nasal intermittent positive pressure ventilation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010 Sep;95(5):F359-64.

Confidencial- Manuscrito en revisión de los autores

COVER LETTER

This is the first submission for publication of this paper. We have not had any previous review comments to submit.

The appendices could be published as web files, and it is not necessary to be in the printed version of the article.

Title: **Relative Cost-effectiveness of the three respiratory support strategies for early treatment of respiratory distress syndrome in the premature infants**

Author:

MARIA XIMENA ROJAS REYES,

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana.
Javeriana.

e-mail: mxrojas@javeriana.edu.co

Co- Authors:

RODOLFO DENNIS VERANO, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine,
Pontificia Universidad Javeriana.

e-mail: rdennis@javeriana.edu.co

VIVIANA ALEJANDRA RODRIGUEZ ROMERO, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics,
Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana.

e-mail: viviana.rodriguez@javeriana.edu.co

JUAN MANUEL LOZANO LEÓN, MD, MSc. Professor, Division of Research & Information, Florida International University College of Medicine, Miami, USA.

e-mail: lozanojm@gmail.com

CAROLINA TAMAYO Master Program Student, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana. tamayitadoc@gmail.com

HECTOR CASTRO, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana. hector.castro@iets.org.co

CATHERINE ROJAS CÁRDENAS, Neonatal Intensive Care Unit, Centro Policlínico del Olaya. Bogotá Colombia

JORGE GARCÍA HARKER, Neonatal Intensive Care Unit, Clínica Materno-infantil San Luis. Bucaramanga, Colombia.

JAIME BASTIDAS, Neonatal Intensive Care Unit, Clínica Farallones. Cali, Colombia.

LUIS PÉREZ VERA, Neonatal Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Corresponding Author:

MARIA XIMENA ROJAS REYES,

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana. Javeriana, Carrera 7ª. # 40-62 2º Floor, Bogota, Colombia.

Tel +57-1-2308320 ext 2811. Fax: +57-1-2856981

e-mail: mxrojas@javeriana.edu.co

Grants Colciencias #54267890-2010:

Key words: “intensive care, neonatal” [MeSH]; “cost and cost analysis”[MeSH]; “respiratory distress syndrome, newborn”[MeSH], “*Bronchopulmonary Dysplasia*”[mh]

Running title: Cost effectiveness of early treatment strategies for the RDS in preterms

CONFIDENCIAL

Introduction

Respiratory distress syndrome (RDS) continues to be the most frequent cause of respiratory failure in the preterm infant (PI). According to data reported by UNICEF, the global incidence rate of prematurity for 2004 was 13% (1), and mortality associated with RDS in newborns of 37 weeks gestation or less in Colombia was 12,5% (2,3). Given the complexity of the healthcare management of PIs (4), neonatal intensive care units (NICUs) equipped with adequate technology to accurately treat PIs presenting with RDS are currently required.

With the aim of providing optimal management of respiratory distress due to pulmonary immaturity, various ventilation support strategies and mechanical ventilation methods have been described and studied over the past few years. These interventions also seek to avoid or decrease lung damage, responsible for Chronic Pulmonary Disease (CPD) and Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), and other complications such as Intraventricular Hemorrhage (IVH), periventricular leucomalacia (PVL) and retinopathy of the premature neonate (5-8). These strategies have demonstrated differences in effectiveness, adverse events and costs. Therefore, it is necessary to quantify, summarize and comparatively evaluate their potential clinical and economic impact.

Evidence suggests that early treatment (within the first 2 hours after birth) with pulmonary surfactant and adequate ventilation support prevents respiratory deterioration and avoids complications in the neonatal period, that have been associated with a higher risk of chronic lung disease and neurological side effects (9-13). The application of continued air pressure through the airways via nose, also known as nasal CPAP (nCPAP) has been effective in reducing the frequency of the major complications described the neonatal period, as well as adverse events responsible of great impact in the costs of healthcare of the PIs (14). The pulmonary surfactant replacement therapy in PIs with RDS has been widely studied and became the standard of care recommended by international clinical practice guidelines (15-18). Nonetheless, most recent evidence suggests that the administration of prophylactic or early surfactant may not be necessary in PIs who received early treatment with nCPAP due to early alveolar recruitment, which improves the gaseous exchange at the

alveolar level (19-21). Thus, the administration of surfactant could be limited to PIs already treated with nCPAP who show persistent or worsening signs of respiratory distress.

The economic impact of RDS in PIs healthcare is still unknown in Colombia. Cost profiles of the above mentioned ventilation strategies have not been gathered. Therefore, a cost-effectiveness analysis was conducted to compare the three respiratory support strategies most commonly used in Colombia for PIs with RDS.

Methods

Decision Model

A cost-effectiveness analysis was performed on the role of early management strategies for caring premature infants with signs of respiratory distress. A decision tree model was constructed (**Figure 1**) to evaluate the costs and outcomes that were obtained with three alternatives of early respiratory support: (i) surfactant replacement therapy followed by NCPAP, (ii) NCPAP alone (without surfactant), (iii) surfactant replacement therapy followed by mechanical ventilation. Each treatment strategy had three possible health states: well (compensated CHF), nonfatal uncompensated CHF (hospitalization) and death. The model used 1-month cycles; costs and, the life-years gained and quality-adjusted life-years (QALYs) were projected over 5 year horizon. A rate of 3% annual discount was applied for cost and benefits (*Drummond 2005*).

Model inputs

The three alternatives being compared were incorporated in a decision tree (Figure 1) to simulate a hypothetical cohort of 1 000 PIs <34 weeks of gestation at birth with RDS. The cohort was monitored until discharge or for a 60 days period to document the frequency of complications associated with each healthcare strategy, alongside the costs of baseline treatment and complications. The effectiveness of each alternative was assessed considering the following outcomes: *Avoided BPD* measured at 28 days of life, *avoided CPD* measured at 36 weeks of corrected gestational age, and *avoided death* in the neonatal period or before hospital discharge. The decision tree also incorporated the effect of the interventions over clinical events associated with substantial economic impact such as air leak syndrome (ALS), IVH and periventricular leucomalacia (PVL). Retinopathy of prematurity (associated with the time of ventilator support and oxygen dose) (22) was

not included in the decision model due to lack of good quality data in the country. Since there are differences on basal risks according to gestational age two cohorts are presented, one containing PIs younger than 28 weeks of gestation and one representing a population with a gestational age greater than or equal to 28 weeks.

The assumption that PIs with first symptoms of RDS that breathe spontaneously at birth could be treated interchangeably with any of these three alternatives served to structure the decision model. Once treatment is started, the PI could have the following outcome paths: 1) improve within the first three days of therapy and successfully recuperate (resulting in live discharge without complications); 2) could fail to improve, in which case would require to be transferred to mechanical ventilation (for those originally on nCPAP or nCPAP+S, or require additional doses of pulmonary surfactant if on MCV+S. Independently of improving from RDS or not, the PI could present with neurological complications (IVH/PVL) or pulmonary complications (ALS). Hence, the final outcomes at the end of the 60 days period were discharged alive with or without complications (BPD/CLD, IVH/PVL) or dead.

In Colombia, costs associated with baseline treatment and complications in the neonatal period are faced by third party payers (EPS Spanish acronym). Henceforth, this analysis assumed the perspective of a third party payer (health system).

Effectiveness information

With the aim of identifying the effectiveness of each alternative in reducing the outcomes of death, BPD or CLD, a systematic review of the literature (SR) was carried out. Given that most technological developments in mechanical ventilation and respiratory support took place during the last decade, we limited our search to randomized clinical trials (RCT) and SR published from January 2000 to June 2012. We searched MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE, HTA and the Oxford Data Base of Perinatal Trials. The following were defined as priority search terms: "Positive-Pressure Respiration"[Mesh]; "Continuous Positive Airway

Pressure"[Mesh]; "surfactant" or surfactant replacement or ISURE or surfactant replacement. Additional detail of search strategy is provided in the online supplementary material.

Studies were selected if they were RCT or SR that compared the strategies of interest to this study (nCPAP; nCPAP + surfactant; MCV + surfactant) and in which the population was PIs with early signs of RDS that did not require endotracheal intubation and were breathing spontaneously. A total of 125 references were retrieved from the searches. After reviewing by title and summary 15 studies were pre-selected and reviewed in full-text. Finally, information was extracted from six studies (9, 12, 23-26) that fully complied with the selection criteria.

Meta-analyses were performed to obtain the estimation of the effect for each outcome as reported in the selected studies, as well as the confidence intervals to be considered in the sensitivity analysis. The meta-analyses were performed using the DerSimonian-Laird random effects method in the statsDirect program. Table 1 shows the effectiveness data used in the different analyses starting from the results of the studies. Given that it was not possible to obtain conditional transition probabilities for all of the events included in the decision tree, independence was assumed in the transition probabilities from ALS to IVH or LPV, and from these to BPD or death; thus, the probability of the event reported in the literature for each management strategy for each one of these outcomes was applied.

Costs Information

The costs of the early healthcare strategies were estimated from a "typical case" defined by a group of four neonatology experts. This panel of experts defined standard therapy of the PI with uncomplicated RDS under each alternative as follows: 72 hours of ventilation support with nCPAP with or without the administration of surfactant replacement therapy (100 mg/kg dose of surfactant in 2 aliquots administered 2 minutes apart from each other), or 72 hours (three days) of MCV plus the application of a at an equal dose of surfactant;. In all cases, the average equivalent annual cost of the equipment, the supplies / disposable delivery equipment and the maintenance of the equipment plus the daily cost of hospitalization that included the consumption of

medicinal air and oxygen were considered. Costs of replacement therapy with surfactant were estimated as of the cost reported in the institutional SISMED database for Cosrosuf[®] and Survanta[®], the main commercial trademarks in the country. Table 2 depicts the estimated costs of the intervention strategies evaluated. The treatment failure costs for those that were treated with nCPAP or nCPAP + S and that required MCV were also considered as 72 hours (three days) of ventilation support therapy on MCV plus the application of 100 mg/kg surfactant in 2 aliquots. The cost of the failure in those treated with MCV was taken as an additional dose of surfactant of 100 mg/kg surfactant in 2 aliquots.

Collection of costs associated to clinical outcomes was performed by via review of clinical charts (CC) and historical data of a group of PIs with diagnosis at admission of RDS admitted during the years 2009 to 2011 to 5 hospitals in the country that that provide NICU care. The institutions were selected due to their interest in participating in the study. Both private and public institutions as well as academic and non-academic institutions were included in order to capture heterogeneity of admission criteria and healthcare standards. The clinical charts of the patients that fulfilled the following criteria were considered eligible: main diagnosis of RDS of the newborn or hyaline membrane disease, Apgar score greater than 3 at 10 minutes of birth, and gestational age of 36 weeks or less. In order to avoid overestimation of costs associated with the interventions clinical charts of PIs that presented the following information at birth were excluded: advanced cardiopulmonary resuscitation, congenital malformation (transposition of major vessels, congenital heart disease, Down's syndrome, hydrocephaly, meningomyelocele), apnea or perinatal hypoxia, and suspected infection. Information obtained included variables related with insurance coverage plan (according to the Colombian Social Security System in Health), clinical information upon admission (weight and gestational age at birth, type of delivery, diagnosis upon admission to the NICU), standard of care provided (type of ventilation support, use of pulmonary surfactant and the appearance of complications related to the RDS during hospitalization: diagnosis of BPD or CLD, ALS, IVH degree III – IV and PVL), and finally information related with discharge (length of stay, diagnosis and vital state upon discharge). Information regarding the costs was obtained in Colombian pesos (COP). A total of 625 clinical charts were reviewed, but

only 575 of them were included in the outcomes analysis because the costs of 50 clinical charts were missing. There were no significant differences in the variables of interest between neonates included and excluded.

Information from the costs data had 12 possible combinations of outcomes, and was grouped in the three branches to populate the decision tree. Colombian pesos (COL) were brought to the present value for the year 2011 and converted to “GDP - gross domestic product” per capita to allow international comparison, using the deflator factor recommended by the World Bank for Colombia from 2009 to 2011 (27). All information was entered into a Microsoft Access database. The total estimated costs for each branch of the tree are presented in Tables 2 and 3.

Analysis

The cost effectiveness relation was calculated for each one of the alternatives studied and is presented in Table 4. A cost effectiveness threshold representing the Willingness to Pay (WTP) was taken based on recommendations of the World Health Organization (WHO); if an intervention represents an incremental cost- effectiveness ratio 3 times or less (GDP) per capita of the country it shall be considered as cost-effective. In the case of Colombia in the year 2011 the GDP per capita was COP \$12.000.000, and therefore the WTP threshold was estimated at COL \$36.000.000.

An efficiency frontier analysis was performed in order to identify the healthcare strategies that represented the greatest benefit per peso spent. Thereafter, the incremental cost effectiveness ratios were calculated taking the MCV+S strategy as comparator. These analyses were performed for the general PI population of 34 weeks of gestational age and for the age subgroups (<28 weeks and 28 to 34 weeks).

One way deterministic sensitivity analysis was performed modifying the values of each independent variable, results are reported in Tables 1 to 3. A probabilistic sensitivity analysis was performed using the probabilities derived from the confidence intervals calculated in each case and under the assumption of a uniform distribution. A beta distribution was assumed for costs (reference case) for each one of the healthcare

strategies using the ranges of costs reported in Table 2. A triangular distribution was assumed for the outcome costs.

Results

Reference analysis

In accordance with the results presented in Table 4 and Figure 2, it can be determined that in the early treatment of RDS in the PI, the use of the nCPAP strategy is dominant versus the nCPAP+S and MCV+S strategies. For each 100 PI with the first symptoms of RDS, the nCPAP strategy avoids 12 outcomes of death or BPD compared with the MCV+S strategy and 3 compared with the nCPAP+S strategy. Furthermore nCPAP strategy is less expensive than the other two strategies. In the cost effectiveness plane (Figure 2), the graphic representation of the boundary traces described previously corroborates that the nCPAP strategy is more efficient than the MCV+S and the nCPAP+S strategies given that the angle of the line that unites the basal comparison strategy (MCV+S) with the nCPAP drops down in comparison with the angle of the baseline which includes the nCPAP+S strategy.

Deterministic sensitivity analysis

Results of the one way sensitivity analysis are presented in the tornado diagrams; in Figure 3 for the costs variables and in Figure 4 for the probabilities. Regarding the costs, it was observed that the results of the reference analysis are robust to the changes in these variables. Regarding the probabilities, the tornado analysis demonstrates that these conclusions can vary in the following cases: 1) If the probability of presenting BPD or CLD is greater than 0,29 upon receiving treatment with nCPAP, then the nCPAP+S strategy becomes dominant over the two remaining options 2) If the probability of BPD/CLD is less than 0,09 when treatment is received with MV+S, this would be the most cost effective management strategy. 3) If the probability of failure (defined as the need for MCV or additional dose ease of surfactant) when treatment is received with nCPAP, is greater than 0,54; the most cost effective strategy would be nCPAP+S.

Probabilistic sensitivity analysis

Results presented in Figures 5 and 6, comparing MCV+S with nCPAP and MCV+S with nCPAP+S showed that the reference analyses are robust versus the uncertainty about the information; the probability that the MCV+S strategy is cost effective and not dominated by the others is 25% when compared with nCPAP and 30% when compared with nCPAP+S.

Subgroup analysis

In the 28 to 34 weeks of gestational age at birth subgroup, the nCPAP strategy also appears to be dominant (Table 5). For each 100 PIs, the nCPAP strategy avoids 3 outcomes of death or BPD with respect to nCPAP+S and 11 with respect to MCV+S at a lower cost.

The results of the one way sensitivity analysis for the costs in this subgroup demonstrated that the most influential variable is the cost of alive discharge (Figure 7); when this value is greater than COL \$59 million, the MCV+S strategy becomes the most cost effective strategy. Similarly, when the cost of alive discharge is less than COL\$ 4 million, the most cost effective strategy would be the use of nCPAP+S. Of importance to stress that the alive discharge outcome contemplated in our model the subjects that did not developed complication. For those that experienced ALS, HIV or PVL, or BPD the costs of alive discharge vary between COP \$952.000 and COP \$74'752.432. The one way sensitivity analysis changing the probabilities in this same age group, showed that the results are highly sensitive to the changes in the probabilities in such a way that when the probability of presenting BPD/CLD in MCV+S is less than 0,04, the most cost effective therapy (found between the RICE limits) would be MCV+S, and if this probability is greater than 0,29, the nCPAP+S strategy would be most cost effective one. In all of the other cases in which the sensitivity analysis varied the original decision, it was towards favoring management with nCPAP+S: 1) If in treatment with MCV+S the probability of developing IVH/PVL is greater than 0,43 or the probability of death during treatment is greater than 0,29, the nCPAP+S strategy would be the most cost effective one. 2) If being treated with nCPAP the probability of failure (the need for MCV+S) is greater than 0,43 or the probability of BPD/CLD is greater

than 0.16, or if the probability of death is greater than 0.06 or the probability of IVH/PVL is greater than 0.07. 3) If the probability of failure (the need for MCV) in nCPAP+S is less than 0.29 or if the probability of BPD/CLD in nCPAP+S is less than 0.19 or if IVH/PVL in this group is less than 1%, the most cost effective healthcare strategy would be CPAP+S. The results of the probabilistic sensitivity analysis in the group of 28 to 34 weeks of gestational age demonstrated final results that were very similar to those obtained for the general cohort; the probability that the MCV+S strategy would be cost effective is 26% compared with nCPAP and 32% compared with nCPAP+S.

For the group of infants of 28 weeks, only a deterministic analysis was performed which is deployed in Table 5. As can be observed, the MCV+S strategy is dominated by the other strategies. Upon comparing nCPAP with nCPAP+S, nCPAP results being less expensive, but nCPAP+S is almost 3% more effective. Additionally, the incremental ratio of cost-effectiveness calculated was COP \$1.780 pesos per death or BPD/CLD avoided which makes the nCPAP+S strategy the most efficient strategy for this age subgroup.

Discussion

Despite the technical innovation to treat respiratory disorders of the PI led to improvements in mechanical ventilators, the wider use of prenatal steroids, the availability of exogenous surfactant and general advances in neonatal intensive healthcare, there are still controversies regarding what is deemed the best practice to provide ventilator support to the PI, aimed at not only maintaining life, but also at reducing complications to a maximum and thereby their economic impact in health care attention. This economic analysis has evaluated the controversial aspect of “the respiratory management” of the PI with the purpose of contributing to the decision making in clinical practice.

This analysis depicted that in PIs with less than 34 weeks of gestational age with the first symptoms of RDS, the most cost effective early management strategy is nasal CPAP, with little difference in gaining effectiveness compared with CPAP+surfactant (0.71 to 0.67 respectively), but at a much lesser cost. In all of the cases, these strategies were dominant versus the MCV strategy that resulted in being less effective and

more expensive. These results were robust to the probabilistic sensitivity analysis with which, after 1000 simulations performed to propagate the uncertainty of the information in the model, the same conclusion was obtained with respect to the greater efficiency of nasal CPAP in the early management of the PI <34 weeks with the first signs of RDS. Even though previous economic evaluations evaluating these strategies were not identified, we consider these results are in line with those obtained in other relevant studies that somehow have evaluated the costs associated with prematurity or the comparative effectiveness of interventions. The initial treatment with only nasal CPAP, allows the possibility of supplying rescue surfactant if needed. Vender et al. in 1999 (30) in a RCT that studied 60 PIs <30 weeks of gestation submitted to CPAP in the delivery room immediately after birth and that received early surfactant (according to the need) via the INSURE (rapid Intubation-Surfactant-Extubation) strategy discovered an important reduction in the need for mechanical ventilation and additional surfactant as well as subsequent morbidity (31). A retrospective study performed 5 years after the adoption of the management strategy with CPAP in Stockholm, demonstrated a 50% reduction in the MV rate (10).

Regarding the gestational age subgroups, the group of 28 to 34 weeks obtained very similar results in which the nCPAP strategy was dominant versus the other two compared options. For the youngest (<28 weeks of gestation), results were not that conclusive, this could be due to the limited existing information for this age sub-group in which only two RCTs were found that specifically responded to this question (12,24,25). However, the finding that compares nCPAP with nCPAP+S is relevant, as nCPAP is less expensive, but nCPAP+S is almost 3% more effective. It is expected that the youngest population once presenting signs of respiratory distress would benefit more from the combined therapy of CPAP+surfactant as they have a greater probability of failure due to pulmonary immaturity (32). Furthermore, the incremental ratio of cost-effectiveness was COP \$1.780 per death or avoided BPD/CLD, which makes the nCPAP+S the most cost effective strategy for this subgroup. These results can be analyzed in light of the evidence stemming from the most recently published studies that compare similar management strategies but as prophylaxis immediately after birth regardless of signs of respiratory distress; in 2008 Morley (33), performed a large randomized

clinical study in newborns of 25 to 28 weeks of gestational age at birth with spontaneous breathing to investigate if the nasal CPAP instead of intubation and ventilation just after birth would reduce death rates or BPD in PI. It demonstrated that treatment with nasal CPAP reduced the need for supplementary oxygen at 28 days and was associated with less days on mechanical ventilation in those that finally needed it; the study of Dunn et al.s (19) demonstrated that the prophylactic application of nasal CPAP only in PIs < 30 weeks reduced the need for intubation and MV as well as surfactant when compared with strategy of intubation – surfactant and extubation with nCPAP. Similar conclusions were demonstrated in the RSL of Rojas-Reyes et al.(20) for the PI group that had been stabilized with nCPAP, in which the use of prophylactic pulmonary surfactant versus selective or rescue surfactant was evaluated. This leads to believe that the strategy is nCPAP provided prophylactically to all PIs <28 weeks of gestation could be the most appropriate strategy as that given at the start of the symptoms of respiratory distress. The minor failure risk that requires MCV in the prophylactic strategy is explained because achieving an earlier alveolar recruitment favors ventilation and stimulates the production of pulmonary surfactant (34). It is highly likely that the comparative prophylactic application of CPAP in the PIs that breathe spontaneously is associated also with an inferior consumption of resources and better clinical results making it more efficient than the strategy of waiting for the onset of respiratory distress symptoms. It should be added that in accordance with the SR (20), the PIs whose mother has received a complete course of steroids did not demonstrate an additional benefit before the administration of prophylactic surfactant regarding BPD and IVH.

Bearing in mind that this practice limits the use of surfactant to the PIs that really demonstrate having surfactant insufficiency, calls attention to the fact that it has not been accepted equally in Western countries (35). Moreover, it calls the attention to the fact that the respiratory support strategy with nasal CPAP has not been adopted as routine practice in the care of neonates with RDS very quickly and in more NICUs. CPAP was introduced into neonatal intensive care in the 1970s and in 1987 had already demonstrated its benefits over the other practices when Avery et al. (29) comparatively studied the outcomes of 1 625 infants with a birth weight of between 700g and 1 500g admitted to eight NICUs in North America and discovered that the

NICU presenting the best results in underweight newborns at birth and the lowest incidence of BPD (the Presbyterian Hospital NICU in Columbia), regularly administered CPAP in all of the PIs that showed signs of RDS. Posteriorly, Ho et al. laborators (36) upon performing a summary of the evidence published about the use of CPAP, until 2002, corroborated a large part of these observations. The clinical trial meta-analyses included demonstrated that CPAP was associated with a lower risk of respiratory distress and mortality, even though it was associated with a greater risk of pneumothorax.

It is important to discuss the potential limitations that this study has; from the point of view of the information obtained and added in the modeling, the lack of detailed and broken down information regarding death associated with neonatal complications which caused the modeling of risk based on the base probability of reported that in the RCTs, and that the death rates are higher for some of the branches of the tree and that final death avoided is lower. This was one of the reasons why the study evaluated the combined outcome of death & chronic lung disease. On the other hand, the costs information obtained retrospectively does not allow performing a more precise discrimination of the consumption of resources associated with each complication or diagnoses that is presented in the neonatal period which is why the final cost associated to each branch could be representing the cost of other resources consumed for reasons different to the diagnosis and treatment of the complication. However, this has been the approximation followed by various authors that have estimated the costs in the NICUs (37-41) given the difficulty to perform a detailed account of the resources associated to each diagnosis separately in the NICUs.

Conclusions

In the early management of the preterm infant with RDS, nCPAP resulted as the most cost effective strategy, with greater effectiveness in avoiding the outcomes of death or BPD or CLD and also the least expensive strategy, which resulted being the dominant strategy versus the comparator and nCPAP+S. This study was very robust to the sensitivity analyses.

MCV+surfactant given within the first 2 hours of birth demonstrated to be ineffective in reducing the selected outcomes and being associated with higher healthcare costs. The probability that this strategy would become more cost effective strategy than the other two is very low and is only feasible when the probabilities of failure are very high in the PIs receiving CPAP.

In the most extreme PI's group; those under 28 weeks of gestational age, nasal CPAP in combination with surfactant (CPAP+S) can be considered as the most effective strategy, given the onset of RDS symptoms. The incremental costs when compared to CPAP only are very low, but more effective for this sub- group of PIs. However, cost- effectiveness studies evaluating these strategies as prophylactic regimes versus on- demand are needed in order to clearly which of them are associated with greater clinical benefits at a lesser costs.

Results demonstrated that with easily acquirable management strategies in the different clinical scenarios in the country and that are equally less invasive such as the delivery systems of nasal CPAP, great benefits can be obtained clinically and economically.

The concomitant use of pulmonary surfactant with nasal CPAP may be reserved for the PIs that have the greatest risk of failure or higher risk factors that increase the probability of BPD or death.

Acknowledgements:

We thank the research assistants María Sacramento Esguerra and Pilar Andrea who reviewed all clinical records and bills to collected data, without their valuable support, this study could not have been completed. We also thank Mario Rojas and Diana Margarita Pinto for their valuable input during the initial design of this study. Special thanks go to Dr Roger Soll for reviewing the manuscript.

This study was conducted as part of the Doctoral Program in “Salud Publica y Metodología de la Investigación Biomédica/Public Health and Biomedical Investigation Methodology” of the Department of Pediatrics and Preventive Medicine, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Professor M. X. Rojas is a Ph.D. candidate in this program. This research was funded by Pontificia Universidad Javeriana and COLCIENCIAS. The Florida International University supported the time dedicated one author.

CONFIDENTIAL

Tables

Table 1: Transition probabilities for the decision tree

Description	BASE CASE			< 28 weeks	28 - 34 weeks		
	%	CI95%		%	%	CI95%	
% babies that failed (required surfactant or MCV)							
nCPAP+S	35	25	46	31.4	32	16	51
nCPAP	37	17.6	59	33	39	12	70
MCV+S	61	52	69	61	61	52	69
% babies with ALS							
nCPAP+S	5.7	1	13.9	6.7	1.8	0.4	4
nCPAP	5.8	3.1	9.2	3.9	6.3	2.7	11.4
MCV+S	15.6	3.7	33.6	33	8.6	3.2	16.3
% babies with IVH/PVL							
nCPAP+S	5.1	1.1	11.6	5.7	3.2	0.1	14.6
nCPAP	6.1	2.4	11.4	7.8	5.3	1	13.4
MCV+S	17.6	5.3	35	7	24	8.2	47.2
% babies with BPD/CLD							
nCPAP+S	29	9	55	43	19.4	0.2	67.2
nCPAP	22	1	58.9	46	15.4	1.4	63.8
MCV+S	36	5	77	57	21	1.8	42.8
% babies with neonatal death 28d /34 w)							
nCPAP+S	4.6	0.4	13	8.6	1.5	0.2	8.5
nCPAP	6	2	11	10.7	4.1	0.8	9.8
MCV+S	15.7	5.9	29	19	7.1	0.2	33.9

nCPAP= positive pressure continues in the airway via nasal cannula/prong nCPAP+S= CPAP and the application of pulmonary surfactant within the first 2 hours after birth; MCV+S= conventional mechanical ventilation and replacement therapy with pulmonary surfactant within the first 2 hours after birth.

Table 2: Treatment costs

Costs in Colombian pesos (COP)	Minimum	Median	Maximum
Daily stay on nCPAP	\$ 77.976	\$ 82.978	\$ 91.363
Daily stay on MCV	\$ 75.239	\$ 81.181	\$ 87.123
Dose of surfactant	\$ 924.970	\$ 1.312.732	\$ 1.975.692
nCPAP+S (3 day stay +1 complete dose of surfactant)	\$ 1.158.898	\$ 1.561.666	\$ 2.249.781
nCPAP (3 day stay)	\$ 233.928	\$ 248.934	\$ 274.089
MCV+S (3 day stay +1 complete dose of surfactant)	\$ 1.150.687	\$ 1.556.275	\$ 2.237.061

nCPAP= positive pressure continues in the airway via nasal cannula/prong nCPAP+S= CPAP and the application of pulmonary surfactant within the first 2 hours after birth; MCV+S= conventional mechanical ventilation and replacement therapy with pulmonary surfactant within the first 2 hours after birth.

Tabla 3: Costs per outcome considered

Costs in Colombian pesos (COP)	Minimum	Median	Maximum
Failure in MCV+S	\$ 924.970	\$ 1.312.732	\$ 1.975.692
Failure in nCPAP or in nCPAP+S	\$ 1.150.687	\$ 1.556.275	\$ 2.237.061
ALS+IVH/PVL+D	\$ 14.355.827	\$ 20.217.788	\$ 45.808.012
ALS + IVH / PVL +BPD/CLD+A	\$ 51.591.948	\$ 104.075.152	\$ 156.558.352
ALS + IVH / PVL +A	\$ 28.760.726	\$ 46.409.612	\$ 64.058.500
ALS +D	\$ 5.035.903	\$ 14.536.648	\$ 53.498.732
ALS +BPD/CLD+A	\$ 40.665.172	\$ 74.554.024	\$ 114.952.544
ALS +V	\$ 4.068.519	\$ 12.108.456	\$ 34.033.988
IVH / PVL +D	\$ 8.236.507	\$ 23.584.932	\$ 35.550.076
IVH/ PVL +BPD/CLD+A	\$ 28.826.984	\$ 57.872.760	\$ 124.127.784
IVH/ CLD +A	\$ 10.037.275	\$ 36.361.908	\$ 45.088.792
Dead	\$ 3.904.800	\$ 12.989.760	\$ 176.901.504
BPD/CLD+A	\$ 2.077.231	\$ 33.347.260	\$ 177.977.152
Alive	\$ 952.000	\$ 11.983.002	\$ 74.752.432

ALS = Air leak syndrome; IVH= Interventricular hemorrhage; PVL= Periventricular leucomalacia; BPD= Bronchopulmonary dysplasia; CLD= Chronic lung disease; A= alive upon discharge or at 60 days; D = dead upon discharge or at 60 days

Table 4: Cost effectiveness results of the alternatives evaluated

Strategy	Cost per Patient	Incremental Cost	Effectiveness (Deaths or	Incremental Effectiveness	C/E Reason	Incremental C/E reason
----------	------------------	------------------	--------------------------	---------------------------	------------	------------------------

Relative Cost-effectiveness of the three respiratory support strategies for early treatment of respiratory distress syndrome in the premature infants

			BPD/CLD avoided %)			
MCV+S	\$ 27.066.089		54		\$ 501.223	
nCPAP	\$ 22.407.147	\$ -4.658.942	66	12	\$ 339.502	-38.824.517
nCPAP+S	\$ 23.647.030	\$ -3.419.059	63	9	\$ 375.349	-37.989.544

Table 5: Cost effectiveness of the management strategies for RDS according to gestational age group

Gestational Age	Strategy	Cost per Patient	Incremental Cost	Effectiveness (Deaths or BPD/CLD avoided %)	Incremental Effectiveness	Incremental C/E reason
<28 weeks	MCV+S	\$ 32.424.400		35		
	nCPAP	\$27.206.157	-5,218,243	44	9	-57.980.478
	nCPAP+S	\$ 27.211.497	-5.212.903	47	12	-43.440.858
28 to 34 weeks	MCV+S	\$ 25.074.338		73		
	nCPAP	\$20.804.186	-4.270.152	78	5	-85.403.040
	nCPAP+S	\$ 20.891.926	-4.182.412	77	4	-104.560.300

Figures

Figure 1. Decision tree for the evaluation of support ventilation alternatives in the early treatment of PIs with RDS

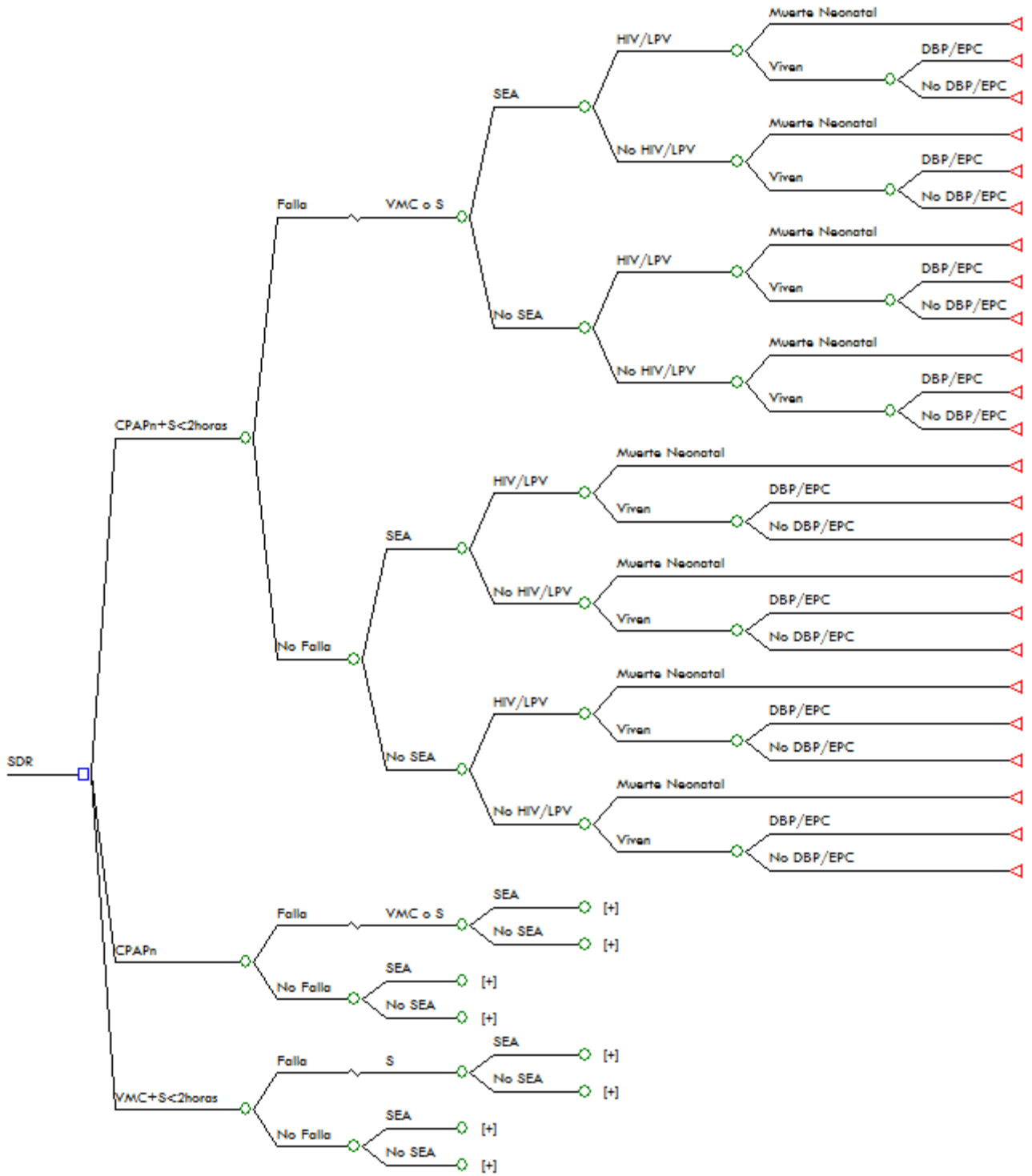


Figure 2: Cost Effectiveness Plan

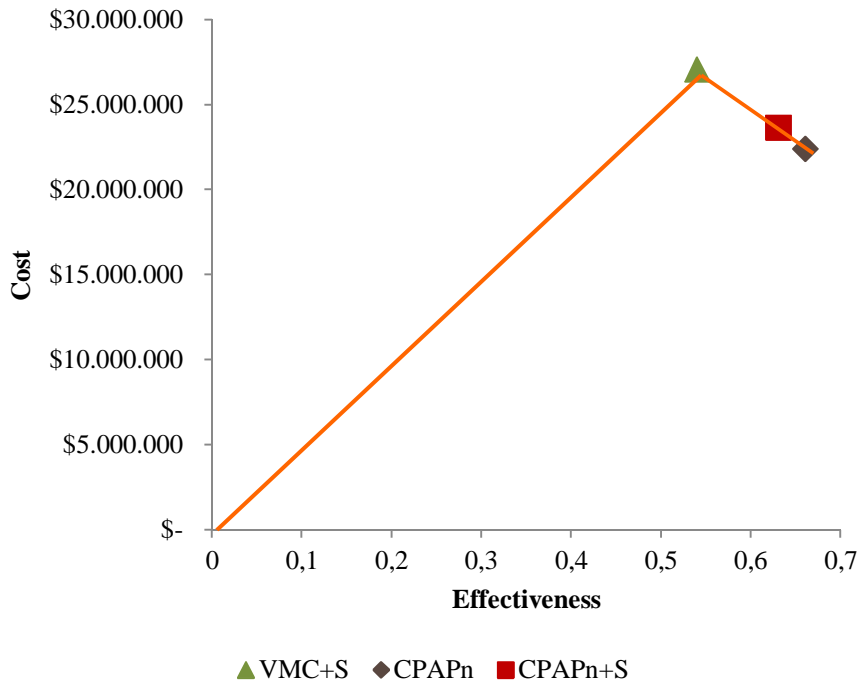


Figure 3: Tornado Diagram (costs)

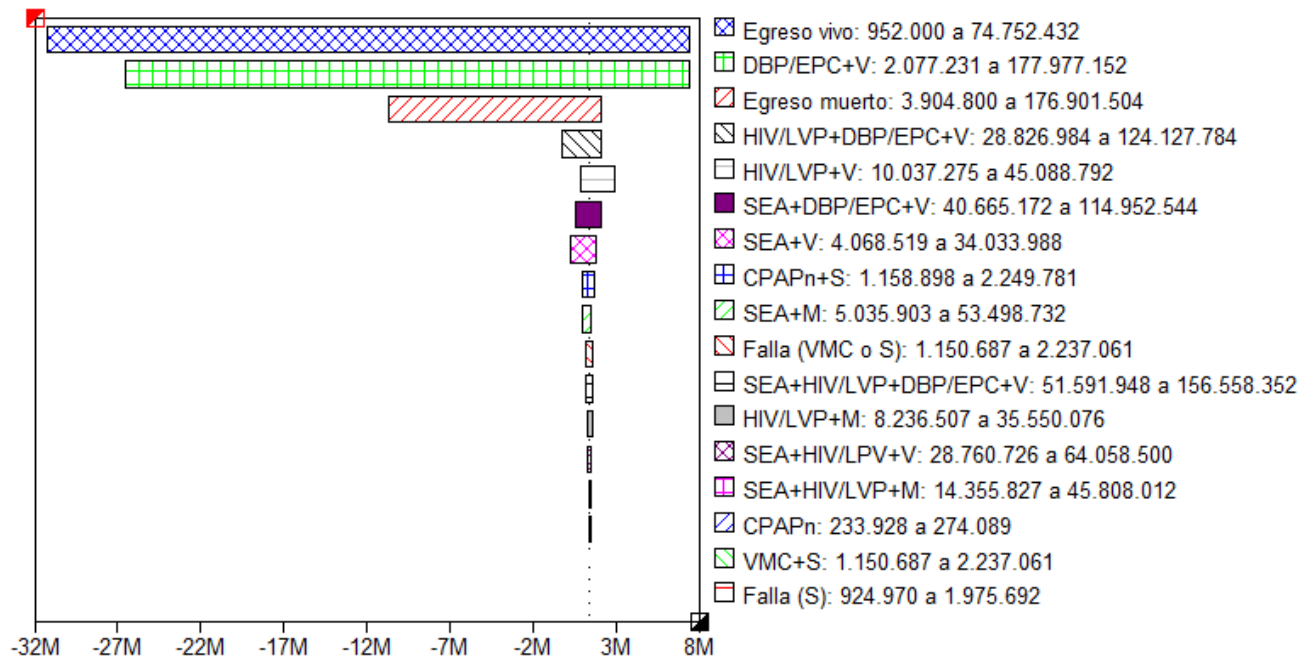


Figure 4: Tornado Diagram (probabilities)

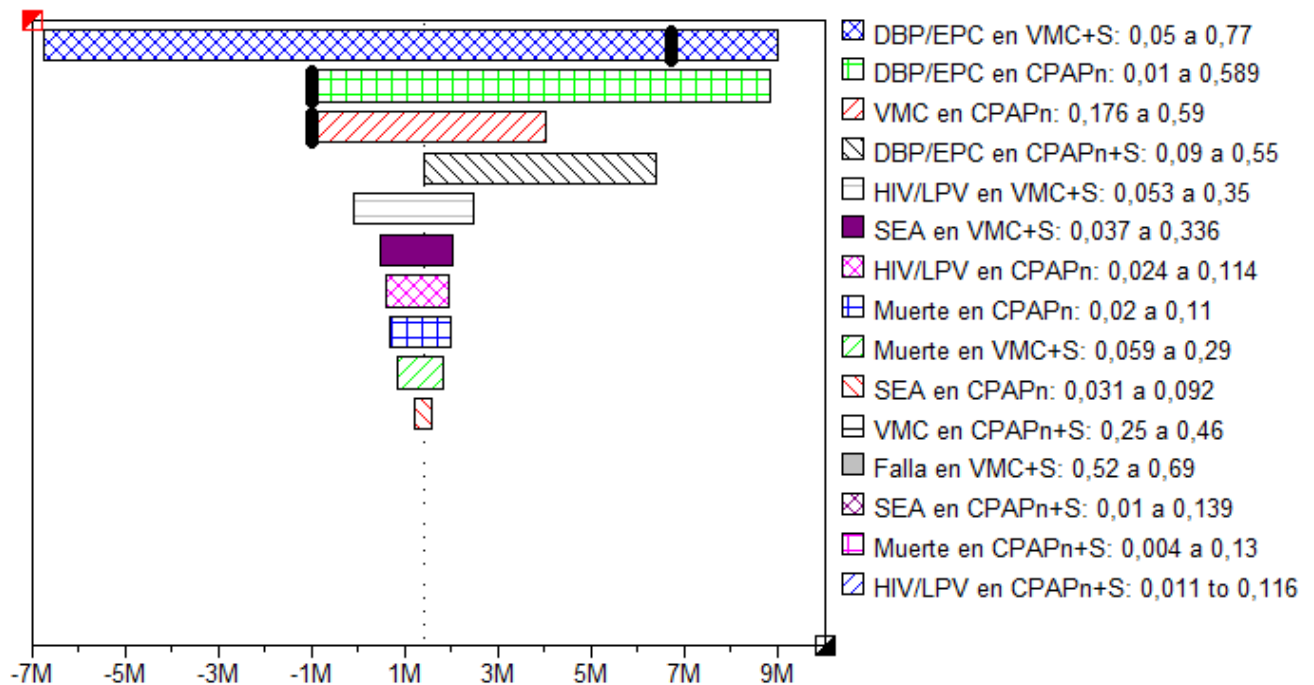


Figure 5: Dispersion Graph for the ICER of nCPAP compared with MCV+S when used on PIs <34 weeks – Results of the probabilistic analysis simulations

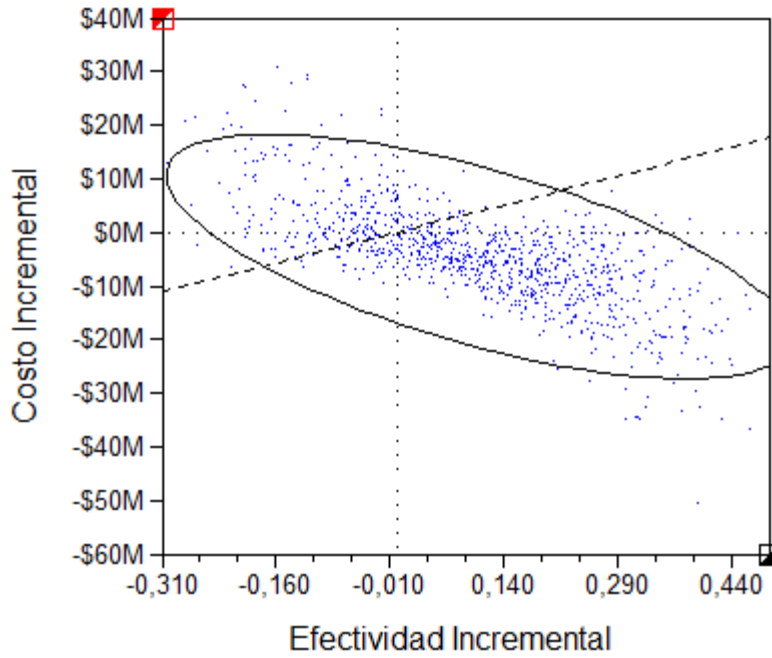


Figure 6: Dispersion Graph for the ICER of nCPAP+S compared with MCV+S when used on PIs <34 weeks – Results of the probabilistic analysis simulations.

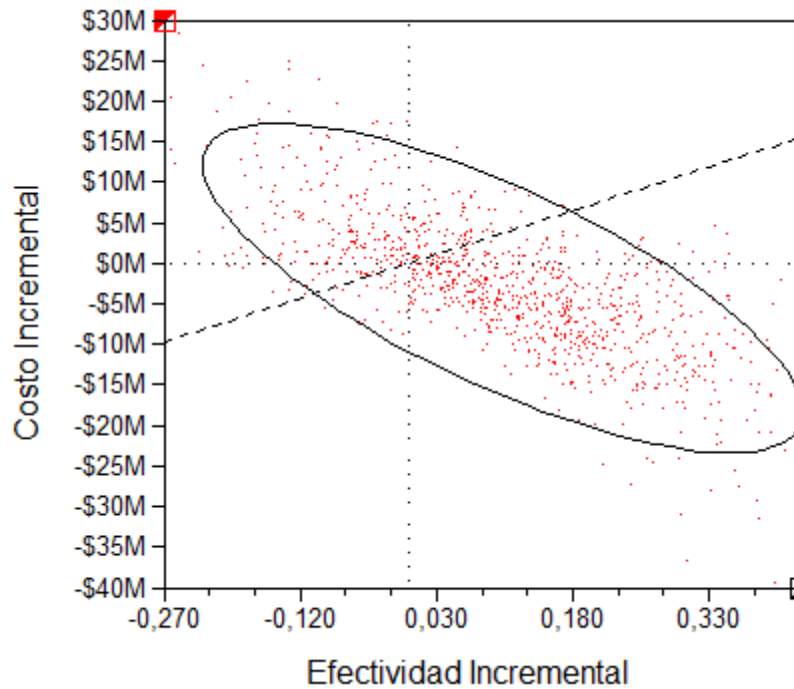


Figure 7: Tornado Diagram between 28 and 34 weeks of gestational age (costs)

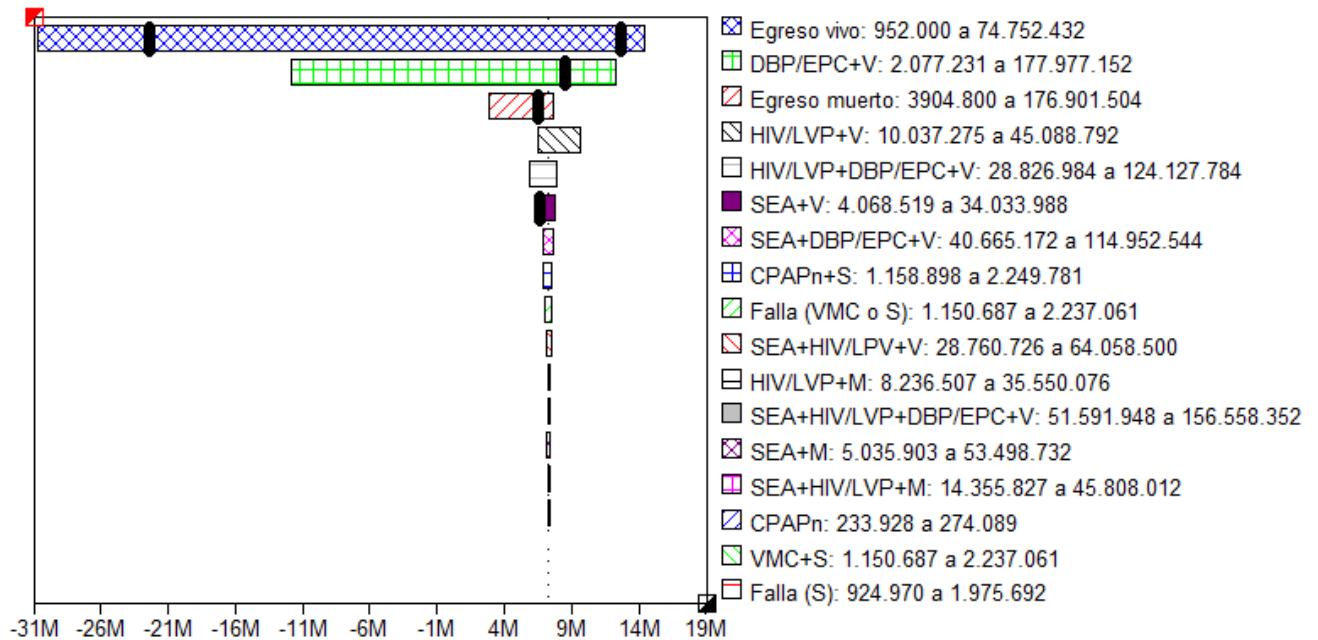
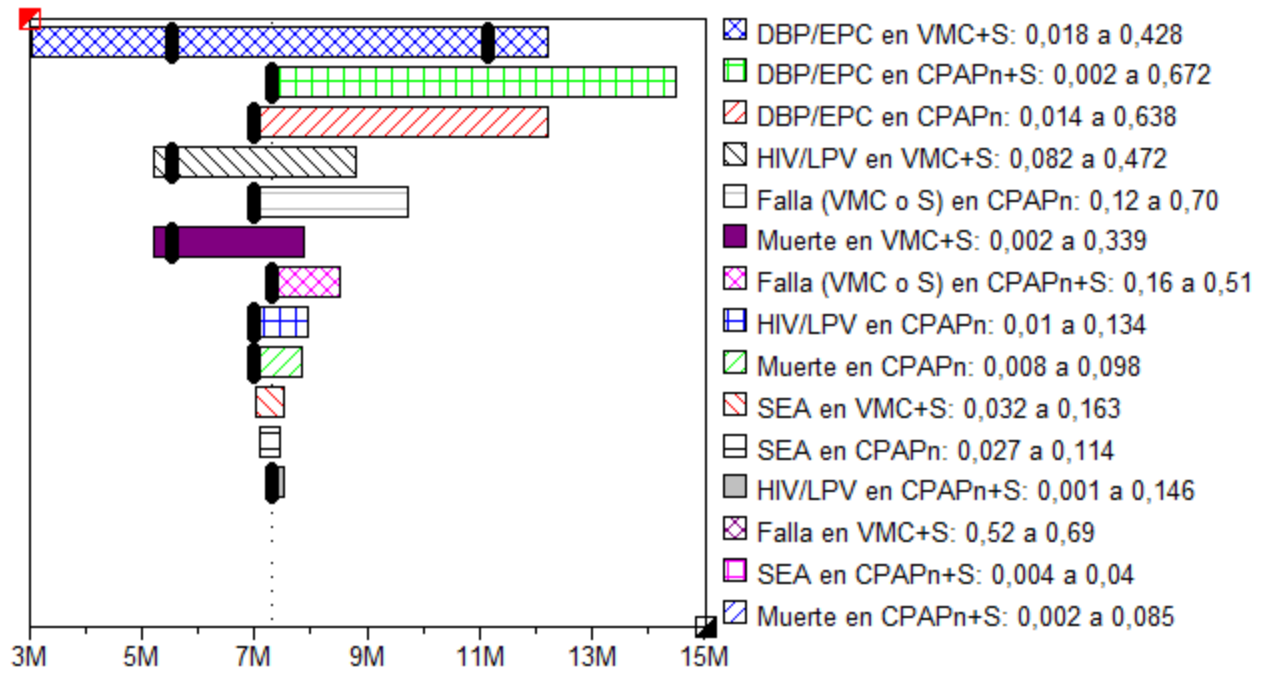


Figure 8: Tornado Diagram between 28 and 34 weeks of gestational age (probabilities)



CONFIDENTIAL

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

GUÍA: Atención integral del recién nacido con
trastornos respiratorios

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

PRESENTACIÓN

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

AUTORES

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

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

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

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

CONTENIDO

PRESENTACIÓN	2
RESUMEN	4
PREGUNTA ECONÓMICA	6
OBJETIVOS.....	9
General	9
Específicos.....	9
REVISIÓN DE LA EVIDENCIA ECONÓMICA.....	9
Bases de datos utilizadas en la búsqueda	10
Estrategia de búsqueda	11
Criterios de selección	11
Resultados de la búsqueda	12
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO ECONÓMICO.....	12
Tipo de evaluación económica.....	13
Población objeto de estudio.....	13
Perspectiva	13
Horizonte de tiempo	13
Opciones en salud consideradas y comparadores.....	13
Árbol de decisión.....	14
Fuentes de información.....	17
Información sobre efectividad.....	17
Identificación, medición y valoración de costos	19
Tasa de descuento	24
Medición de la relación entre costos y efectos de salud.....	24
Incertidumbre y análisis de sensibilidad	25
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES.....	36
APÉNDICES	37
Apéndice 1. Priorización de preguntas para evaluación económica.....	37
Apéndice 2. Protocolos de búsqueda.....	43
Apéndice 3. Artículos identificados en la búsqueda y razones de exclusión.....	45
Apéndice 4. Características de estudios incluidos para información sobre probabilidades de transición ...	52
Apéndice 5. Herramienta 26: frecuencia de uso de servicios por opción de manejo clínico	53
Apéndice 6. Costo de ventiladores neonatales e insumos.....	54
Apéndice 7. Resultados de los análisis de sensibilidad	55
REFERENCIAS.....	63

RESUMEN

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

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

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

Desenlace: muerte evitada.

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

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

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

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

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

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

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

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

PREGUNTA ECONÓMICA

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

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

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

El GDG seleccionó esta comparación teniendo en cuenta que una de las principales complicaciones del nacimiento prematuro es el SDR, cuya causa es la enfermedad de membrana hialina, originada por una insuficiente cantidad de surfactante pulmonar debida a la inmadurez del sistema de producción del mismo, que sólo alcanza su completo desarrollo después de la semana 36 de gestación (Robertson 1992). Alrededor de 32% de los recién nacidos prematuros presentan SDR por esta causa (National Heart, Lung, and Blood Institute 2011). Su incidencia es menor a mayor edad gestacional al momento del nacimiento: entre los recién nacidos de 26 a 28 semanas de gestación, la incidencia es de 60%, mientras que en niños de 30 a 31 semanas es de 25%; los recién nacidos a término rara vez desarrollan SDR (Robertson 1992).

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

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

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

Teniendo en cuenta lo anterior, este análisis económico responde a la siguiente pregunta: desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, ¿cuál es la estrategia de profilaxis para SDR más costo efectiva, comparando CPAP nasal + surfactante y CPAP nasal solo, con respecto a la práctica convencional de no profilaxis, en recién nacidos con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas? Se espera que la evaluación de costos y consecuencias, basada en datos locales, permita estimar el impacto de estas alternativas en los costos de atención para el SGSSS y en los desenlaces de salud de los recién nacidos prematuros.

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

Tabla 1. Pregunta económica en formato PECOT+R

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

OBJETIVOS

General

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

Específicos

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

REVISIÓN DE LA EVIDENCIA ECONÓMICA

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

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

Bases de datos utilizadas en la búsqueda

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

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

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

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

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

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

práctica clínica (GPC) identificadas por el GDG en el proceso de adaptación de recomendaciones.

Estrategia de búsqueda

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

Criterios de selección

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

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

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

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

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

Se excluyeron editoriales, opiniones de expertos, cartas al editor, artículos de carga de la enfermedad, estudios de tratamiento de SDR, y estudios que no reportaran costos o

uso de recursos. Los resultados de la búsqueda y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se presentan siguiendo las recomendaciones del grupo PRISMA (Moher 2009).

Resultados de la búsqueda

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

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO ECONÓMICO

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

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

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

Tipo de evaluación económica

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

Ámbito de comparación de la evaluación económica

De acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica, el ámbito de comparación es intra-patología.

Población objeto de estudio

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

Perspectiva

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

Horizonte de tiempo

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

Opciones en salud consideradas y comparadores

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

1. Profilaxis con CPAP nasal y surfactante pulmonar: esta intervención se aplicaría a todos los recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de gestación, después de la reanimación en sala de partos y se iniciaría dentro de los primeros 5 a 15 minutos de vida. El recién nacido es intubado para la aplicación de surfactante y extubado

rápidamente para ser puesto en CPAP nasal inmediatamente después de la administración del surfactante. Los recién nacidos que después de la administración del surfactante requieren fracciones inspiradas de oxígeno (FiO_2) $> 0,6$ con signos de dificultad respiratoria o apnea, no son candidatos para extubación y deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones de la GAI para este caso. El surfactante se administra a razón de 100 mg/kg.

2. Profilaxis con CPAP nasal solo: esta intervención se aplica a todos los recién nacidos prematuros entre 27 y 31 semanas de gestación, dentro de los primeros 15 minutos de vida, después de la reanimación en sala de partos. El recién nacido es puesto en CPAP nasal independientemente de su estatus respiratorio y monitoreado continuamente en busca de signos de dificultad respiratoria y requerimientos de oxígeno. El soporte inicial con CPAP nasal es dado a través de prongs nasales a una presión de 5 cm H₂O, que puede incrementarse hasta un máximo de 7 cm H₂O.

3. Manejo usual, no profilaxis: en este caso el recién nacido prematuro que respira espontáneamente, después del periodo de reanimación en sala de partos, es dejado en observación con el fin de detectar tempranamente cualquier signo de dificultad respiratoria que indique la necesidad de iniciar soporte ventilatorio. De acuerdo con las recomendaciones de esta guía, una vez se presenten estos signos, el recién nacido debe ser puesto en CPAP nasal (lo que se conoce como manejo temprano) y si lo requiere, por empeoramiento del cuadro respiratorio y aumento de requerimientos de oxígeno, más adelante debe recibir surfactante (conocido en la literatura como surfactante de tratamiento, de rescate o selectivo). Esta alternativa corresponde al referente de comparación sugerido en el paso 18 de la guía metodológica y que refleja la práctica más usual en el SGSSS.

Árbol de decisión

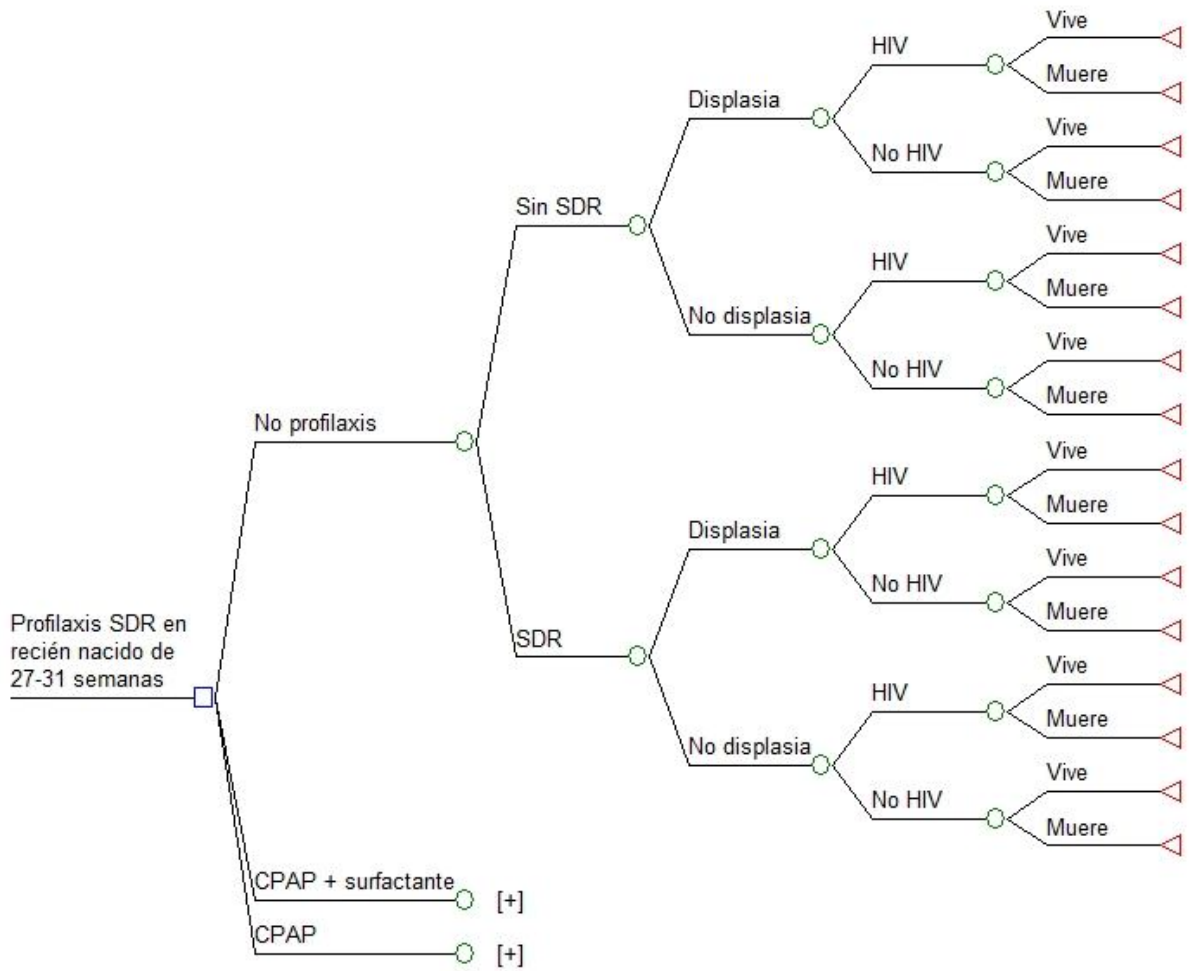
Siguiendo las recomendaciones del paso 22 de la guía metodológica, se planteó un árbol de decisiones con el fin de sintetizar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones y los costos de cada una de las alternativas que se evalúan. En el árbol (ver Figura 1), el cuadrado representa el nodo de decisión inicial: a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan

situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos (desenlaces clínicos relevantes) de manera probabilística. Por último, los triángulos indican el final de los eventos, que tienen asociados unos costos y desenlaces específicos.

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

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

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



Confidencial

Fuentes de información

Información sobre efectividad

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

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

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

La incidencia de SDR con la estrategia de CPAP nasal solo se calculó como el porcentaje de recién nacidos prematuros que requirieron surfactante y que fueron asignados al grupo de CPAP nasal en el estudio de Dunn (2011), mientras la incidencia de SDR con la otra estrategia de profilaxis se estimó a partir del porcentaje de recién nacidos que requirieron una segunda dosis de surfactante después de haber recibido la intervención correspondiente al grupo de CPAP nasal + surfactante en el mismo ensayo. En la rama de no profilaxis, la probabilidad de SDR se estimó a partir de los datos reportados en los grupos de control de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas de Subramaniam 2009 y de Rojas 2012, las cuales evaluaron estrategias de profilaxis para el SDR (ya sea con CPAP nasal o con surfactante) en recién nacidos prematuros en comparación con no profilaxis (el grupo control recibió manejo expectante y tratamiento temprano al presentar signos de aparición del SDR). Las probabilidades de transición del árbol de decisiones se presentan en la Tabla 2. Debido a que no fue posible obtener probabilidades condicionales para todos los eventos, se asumió independencia en las probabilidades de muerte, HIV y DBP. Para la estimación de los límites del intervalo de confianza para el riesgo se utilizó un nivel de confianza del 95% empleando el método de Wald (Agresti 1998), que ha sido el método más común para la estimación de los límites de una proporción. En los casos en que los límites del intervalo de confianza fueran inferiores a cero o superiores a uno por el método de Wald, los límites fueron calculados por la fórmula propuesta por Wilson 1927 llamado intervalo aproximado por el método del score.

Tabla 2. Probabilidades de transición para el árbol de decisión

Estrategia	Variable	Riesgo de evento	Límite inferior	Límite superior	Fuente
No profilaxis	SDR	0,537	0,31	0,60	Subramaniam 2009 y Rojas 2012
	DBP	0,49	0,41	0,58	
	HIV	0,014	0,004	0,05	Rojas 2009
	Muerte neonatal	0,092	0,04	0,14	
CPAP nasal + Surfactante	SDR	0,505	0,44	0,57	Dunn 2011
	DBP	0,218	0,16	0,27	
	HIV	0,037	0,01	0,06	
	Muerte neonatal	0,070	0,04	0,010	
CPAP nasal	SDR	0,45	0,39	0,52	Dunn 2011
	DBP	0,265	0,21	0,32	
	HIV	0,027	0,01	0,05	
	Muerte neonatal	0,041	0,015	(0,067)	

Identificación, medición y valoración de costos

La identificación de los eventos generadores de costos partió de la especificación de las alternativas a comparar y del árbol de decisiones. En este paso se incluyeron los recursos con mayor impacto en los costos y por ende con mayor probabilidad de influir en la decisión, tales como la internación en las unidades neonatales, medicamentos y procedimientos para el manejo del recién nacido prematuro con SDR. Es importante señalar que en el artículo 48 del Manual Tarifario del ISS se establece que las unidades neonatales exigen la permanencia del médico especialista en neonatología o de pediatra y enfermera que demuestren experiencia en cuidado intensivo neonatal, por lo cual no es necesario costear estos profesionales de manera independiente.

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

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

aquellos servicios o insumos en los que era necesario, a partir de un consenso informal en el GDG (Apéndice 5).

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

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

El costo unitario de los medicamentos se presenta en la Tabla 3, el cual corresponde al precio ponderado del medicamento en el canal institucional-laboratorio, excepto para el surfactante Curosurf[®], para el cual no se reportaban registros en el canal institucional-laboratorio y por lo tanto se emplearon los precios correspondientes al canal comercial-laboratorio. En el caso del surfactante, se tuvieron en cuenta las dos presentaciones más utilizadas en el mercado colombiano: Survanta[®] y Curosurf[®]

Tabla 3. Precio unitario de los medicamentos

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

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

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

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

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

Fuente: Datos a Junio de 2011 según Supersalud

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

Los costos unitarios de los procedimientos se presentan en la Tabla 5. Para la estancia hospitalaria se usaron las tarifas correspondientes a servicios de alta complejidad. En el costo total de cada uno de los desenlaces solo se incluyó el costo del exceso de recursos asociados a cada desenlace, esto es SDR, DBP y HIV, pues otros costos

asociados a la prematuridad son comunes a todas las alternativas y por lo tanto no inciden en la decisión.

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

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

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

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

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

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

Donde

E = costo anual equivalente.

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

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

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

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

Tasa de descuento

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

Medición de la relación entre costos y efectos de salud

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

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

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

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

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

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

Incertidumbre y análisis de sensibilidad

Los parámetros incluidos en el modelo, como el costo de los ventiladores, dosis y tipo de surfactante, y el efecto de los tratamientos, están sujetos a incertidumbre, la cual

debe tenerse en cuenta para determinar qué tanta confianza puede tener el decisor en las conclusiones del estudio. Como lo describe el paso 25 de la guía metodológica, esta incertidumbre puede analizarse mediante diferentes análisis de sensibilidad, los cuales se describen a continuación.

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

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

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

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, el cual permite evaluar toda la incertidumbre de manera simultánea. Para las probabilidades de transición se empleó la distribución Beta, cuyo rango es [0, 1] y por lo tanto es adecuada para representar las probabilidades de transición. Para los costos de las estrategias de profilaxis y de los desenlaces se asumió una distribución triangular, la cual es una

función de distribución continua que se emplea en situaciones en las cuales no se dispone de mucha información respecto a la distribución de las variables. Para especificarla es necesario definir tres valores: el mínimo esperado, la moda y el valor máximo esperado. En esta evaluación empleamos el costo del caso base como estimación de la moda, mientras para los extremos se tuvieron en cuenta los siguientes supuestos:

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

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

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

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

Tabla 6. Costo de los desenlaces

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

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

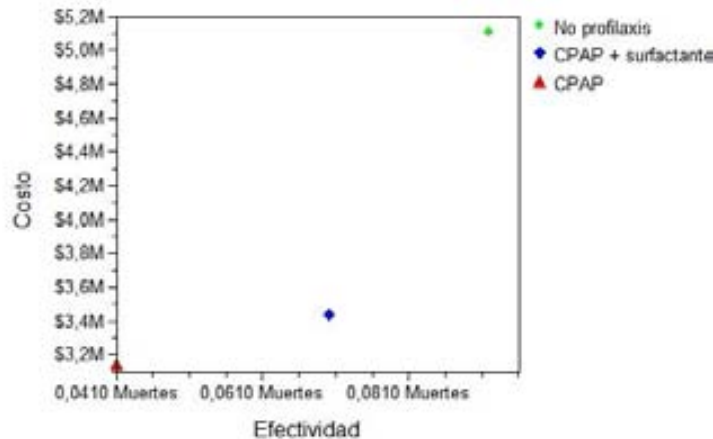
RESULTADOS

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

Tabla 7. Estrategias de profilaxis para SDR

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

Figura 2. Plano de costo-efectividad



Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía se presentan en los diagramas de tornado de las Figuras 3 y 4, en las cuales la línea punteada señala el punto en el cual la estrategia de CPAP deja de ser dominante con respecto a la estrategia de CPAP + surfactante: a la izquierda, CPAP solo es dominante, a la derecha, es más costosa y más efectiva. Se observa que los resultados son más sensibles a cambios en el costo de tratamiento del SDR y la DBP, así como a modificaciones en las probabilidades de muerte y DBP con CPAP + surfactante y DBP con la estrategia de CPAP nasal solo. Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía para estas variables se presentan en el Apéndice 7, los cuales indican que la conclusión en el caso base no se modifica cuando cambia la probabilidad de muerte, SDR o HIV con CPAP nasal en el rango del intervalo de confianza del 95% (ver Tabla 2). Si la probabilidad de muerte con CPAP nasal + surfactante es inferior a 4,1%, manteniendo los demás valores constantes, la profilaxis con CPAP nasal deja de ser una estrategia dominante. Lo mismo si la probabilidad de DBP es superior al 29%, manteniendo los demás valores constantes, CPAP nasal no es una alternativa dominante, aunque en este caso el costo por muerte evitada es inferior al umbral de disposición a pagar que se tomó como referencia en esta evaluación.

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

continúa en valores bastante favorables. En general, la estrategia de no profilaxis siempre se encuentra dominada por las dos estrategia de profilaxis.

Figura 3. Diagrama de tornado (costos)

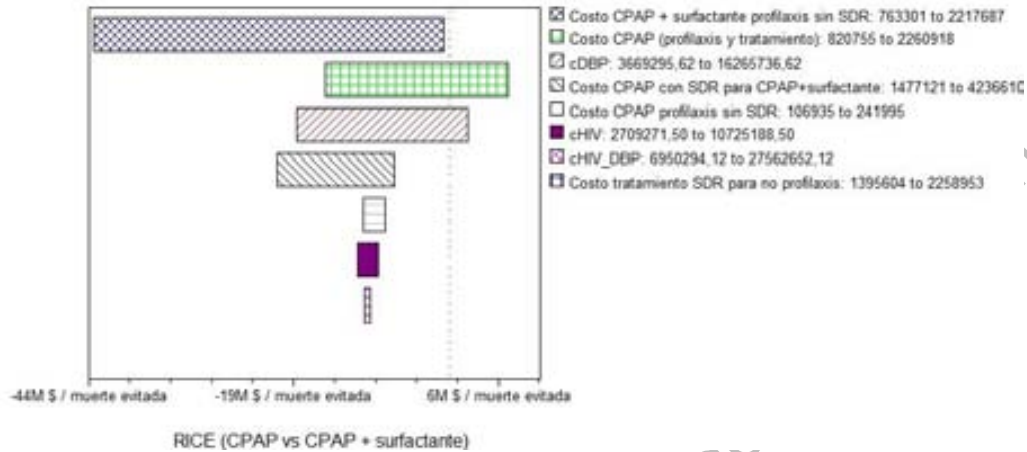
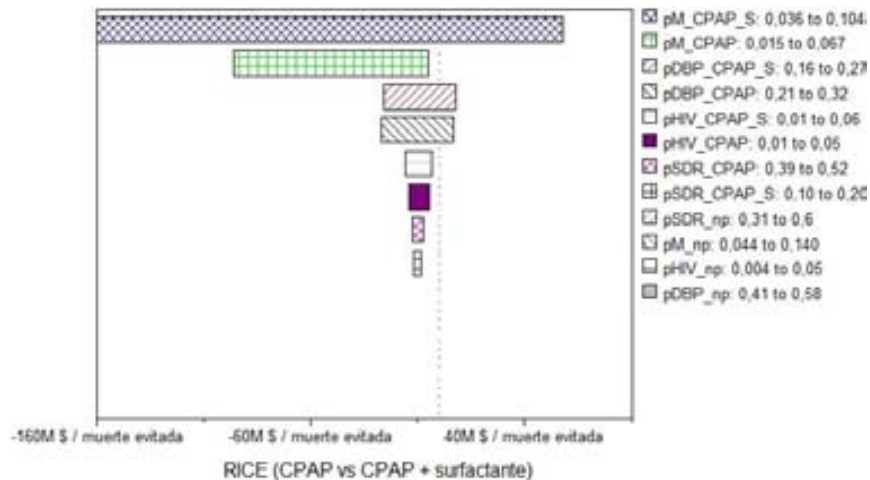


Figura 4. Diagrama de tornado (probabilidades)



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

realiza con el surfactante más costoso, la profilaxis inicial con CPAP nasal y surfactante puede ser costo efectiva.

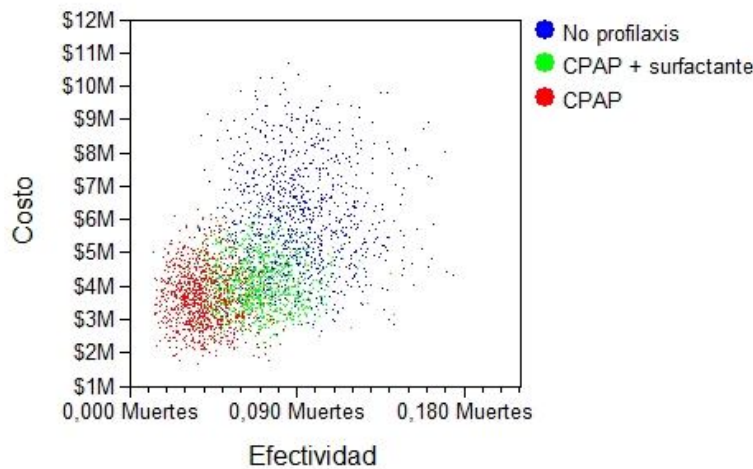
El análisis empleando las Tarifas ISS con el ajuste mínimo y máximo descrito en la metodología, conduce a la misma decisión (ver Tabla 8). En la tabla se presentan los resultados correspondientes tanto para el ajuste del 25% como del 48% discriminando por el tipo de surfactante. Se observa que en todos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

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

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

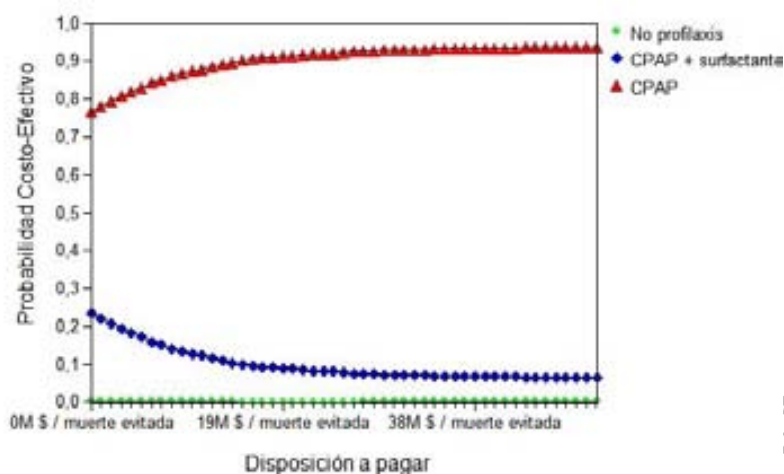
Los resultados del análisis probabilístico se presentan en la Figura 5. Se observa que por lo general la estrategia de no profilaxis tiende a estar asociada a mayores costos y menor efectividad (es decir, mayor número de muertes), mientras la estrategia de CPAP nasal solo tiende a ser menos costosa y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

Figura 5. Resultados de las simulaciones del análisis probabilístico



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

Figura 6. Curva de aceptabilidad



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

DISCUSIÓN

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

El CPAP nasal, además de tener menos costos de administración que el CPAP nasal + surfactante, también se asoció a menor frecuencia de desenlaces indeseables, como mortalidad. Una de las razones que pueden explicar este hallazgo es que en muchos casos los recién nacidos que son intubados para la administración del surfactante profiláctico y ventilados por un corto tiempo antes de ponerlos nuevamente en CPAP nasal, con frecuencia requieren re-intubación o no pueden ser extubados y terminan requiriendo ventilación mecánica. Según Guardia 2011, las tasas de mortalidad en

recién nacidos que reciben surfactante y son extubados inicialmente, pero que posteriormente requieren re-intubación, son significativamente diferentes en comparación con quienes no tuvieron necesidad de ser reintubados (18% vs 0,5% respectivamente; OR = 42 IC 95% 15,1–114).

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

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

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

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

Finalmente, con respecto a los costos de implementación, es importante considerar el costo que puede llegar a implicar para una UCI neonatal tener una buena proporción de recién nacidos manejados con CPAP nasal. Con esta estrategia, el recién nacido debe estar despierto o con muy poca sedación para que pueda mantener su respiración espontánea, lo que hace que requiera un monitoreo más estrecho, además de la constante supervisión sobre la adecuada ubicación y ajuste del CPAP nasal. Lo anterior implica un mayor tiempo de enfermería para garantizar la seguridad del paciente en CPAP nasal comparado con el que se requeriría si el paciente está sedado y ventilado con ventilación mecánica. Este costo adicional de enfermería no se ve reflejado en los costos de atención incluidos en este análisis dado que los costos de personal de atención están englobados en las tarifas de UCI neonatal o de cuidado intermedio. Si bien es un aspecto que no influye desde la perspectiva de éste análisis,

sí es un aspecto importante a tener en cuenta por parte de las instituciones prestadoras de salud que adopten esta estrategia, ya que siguiendo los protocolos internacionales, probablemente sea necesario modificar la actual relación enfermera-paciente en las UCI neonatales en Colombia (promedio de 3 a 1 en 8 UCI neonatales del país según Rojas 2006), hacia una razón máxima de 2 pacientes por 1 enfermera.

CONCLUSIONES

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

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

APÉNDICES

Apéndice 1. Priorización de preguntas para evaluación económica

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

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

¿Cuál es el efecto en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, la incidencia de fugas, la incidencia de DBP y en la duración de la hospitalización de la ventilación sincronizada comparada con la ventilación convencional no sincronizada en recién nacidos prematuro con SDR que requirieron soporte respiratorio mecánico posnatales para facilitar la extubación?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En los RNPT, ¿cuáles son los objetivos gasométricos durante la ventilación mecánica?				No aplica para evaluación económica
En los recién nacidos prematuro con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeina-Aminofilina) como tratamiento coadyudante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?	X			Hay diferencias esperadas en los costos y la efectividad
En presencia de líquido teñido de meconio, ¿la aspiración rutinaria de la cavidad oral antes de la salida de los hombros disminuye la incidencia de síndrome de aspiración de líquido meconiado comparado con la no aspiración?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En los recién nacidos con líquido amniótico meconiado y no vigorosos, la intubación endotraqueal y aspiración de meconio, disminuye la incidencia de SALAM, comparado solo con aspiración de la cavidad oral?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
En el RN con SALAM, ¿cuáles son las indicaciones para iniciar un soporte ventilatorio?				No aplica para evaluación económica
Cuál es la efectividad y seguridad del CPAP nasal comparado con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SALAM que requieren soporte ventilatorio?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuál es la efectividad y seguridad de la ventilación de alta frecuencia comparada con la ventilación mecánica convencional en los recién nacidos con SDR por SALAM que requieren soporte ventilatorio?		X		No se esperan grandes diferencias en los costos
¿Cuáles son las indicaciones de aplicación de surfactante en SALAM?				No aplica para evaluación económica
Cuál es el efecto de la aplicación de una sola dosis de surfactante comparado con la administración de una segunda dosis de este, en el recién nacido con SDR por SALAM?		X		Hay diferencias esperadas en los costos
En el RNPT con SALAM que requiere segunda dosis de surfactante, es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?			X	La diferencia en costos está asociada en mayor medida al uso, no tanto al momento de aplicación del surfactante
Cuál es la efectividad y seguridad de la aplicación de surfactante en bolo comparadas con el lavado en los recién nacidos con SALAM?			X	No se esperan grandes diferencias en los costos
Cuáles son las indicaciones de uso de antibióticos en recién nacidos con SDR por SALAM?				No aplica para evaluación económica

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

¿Cuáles son las indicaciones de ECMO en el recién nacido con SALAM?				No aplica para evaluación económica
---	--	--	--	-------------------------------------

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

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

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

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

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

1. No: Ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa
2. No es posible: No hay información o esta es de baja calidad
3. Sí es posible

Apéndice 2. Protocolos de búsqueda

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

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

MEDLINE (via Ovid 13/09/2011)

1. economics/
2. exp "costs and cost analysis"/
3. economics, dental/
4. exp "economics, hospital"/
5. economics, medical/
6. economics, nursing/
7. economics, pharmaceutical/
8. (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic\$.ti,ab.
9. (expenditure\$ not energy).ti,ab.
10. (valueadj1 money).ti,ab.
11. budget\$.ti,ab.
12. or/1-11
13. ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.
14. (metabolicadj cost).ti,ab.
15. ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.
16. or/13-15
17. 12 not 16
18. letter.pt.
19. editorial.pt.
20. historical article.pt.
21. or/18-20
22. 17 not 21
23. Animals/
24. Humans/
25. 23 not (23 and 24)
26. 22 not 25
27. exp "Infant, Very Low Birth Weight"/
28. exp "Infant, Premature"/
29. exp "Infant, Newborn"/
30. neonatal\$.ti,ab.
31. newborn\$.ti,ab.
32. preterm\$.ti,ab.
33. premature\$.ti,ab.
34. or/27-33

35. exp "Positive-Pressure Respiration" /
36. exp "Respiration, Artificial" /
37. ventilation\$.ti,ab.
38. CPAP.ti,ab.
39. or/35-38
40. 26 and 34 and 39
41. limit 40 to yr="2010 -Current"

Jstor (13/09/2011)

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

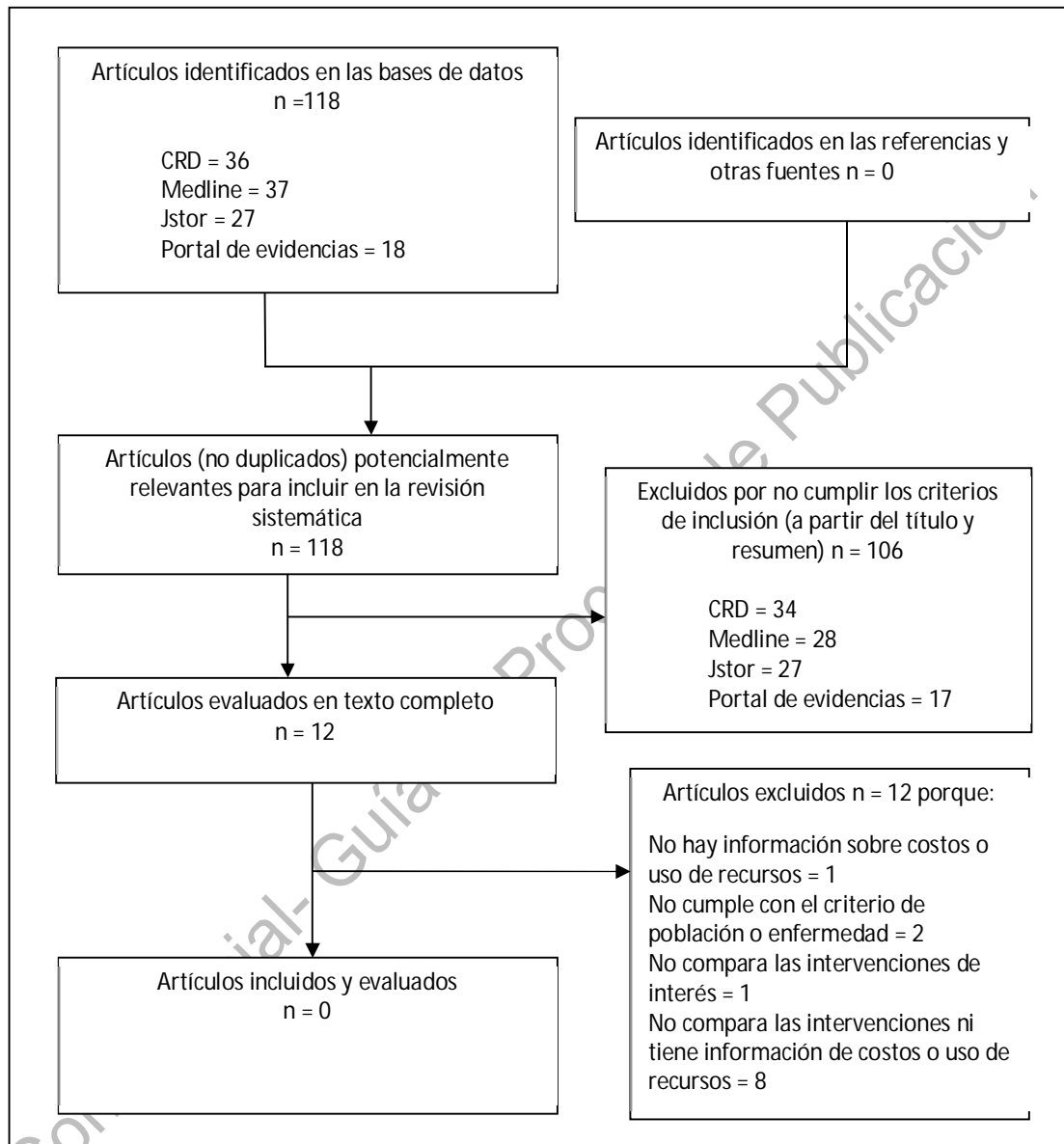
Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud – Organización Panamericana de la Salud (13/09/2011)

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

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

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

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



B. Resultados de la búsqueda

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

Criteria for weaning from mechanical ventilation [Preview]
 Economic evaluation and randomised controlled trial of extracorporeal membrane oxygenation: UK collaborative trial [Preview]
 A cost-effectiveness analysis of neonatal nurse practitioners [Preview]
 Impact of new treatments for neonatal pulmonary hypertension on extracorporeal membrane oxygenation use and outcome [Preview]
 Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn [Preview]
 Inhaled nitric oxide therapy [Preview]
 A cost-effectiveness analysis of neonatal ECMO using existing evidence [Preview]
 Invasive monitoring in infants with respiratory syncytial virus infection [Preview]
 Cost-effectiveness of induction of labour versus serial antenatal monitoring in the Canadian Multicentre Postterm Pregnancy Trial [Preview]
 Costs and benefits of neonatal intensive care [Preview]
 Invasive monitoring in infants with respiratory syncytial virus infection

2

34

Jstor
 n = 27

The Declining Contribution of Socioeconomic Disparities to the Racial Gap in Infant Mortality Rates, 1920-1970
 Managed Care, Technology Adoption, and Health Care: The Adoption of Neonatal Intensive Care
 The Impact of Air Pollution on Infant Mortality: Evidence from Geographic Variation in Pollution Shocks Induced by a Recession
 The Costs of Low Birth Weight
 Concepts of Childhood and Attitudes towards Children in Medieval Islam: A Preliminary Study with Special Reference to Reaction to Infant and Child Mortality
 Smokers' Burden on Society: Myth and Reality in Canada
 A Comparison of the EuroQol and the Health Utilities Index in Patients Treated for Congenital Anomalies
 Health Services for Preschool Children
 The Race Traits and Tendencies of the American Negro
 Geography, Demography, and Economic Growth in Africa
 The Legal and Insurance Dynamics of Mass Tort Litigation
 Aerosol and Roadside Lead as Environmental Hazard
 The Florida Tropics
 Valuing Reduced Morbidity: A Household Production Approach
 On Choice in Labor Markets
 Why "More Work for Mother?" Knowledge and Household Behavior, 1870-1945
 'The Seat of Death and Terror': Urbanization, Stunting, and Smallpox
 The Costs of Bad Housing
 Physical and Medical Aspects of Labor and Industry

The Effects of Insecurity on Family Life
 The Links between Poverty and the Environment in Urban Areas of Africa, Asia, and Latin America
 Sanitation in Rural Communities
 Patterns of Health and Disease among the Navahos
 The Geography of the Air
 Medical Ethics and the Law
 Recent Publications
 Front Matter

0

27

Portal de Evidencias Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños
 n = 18

Costo efectividad de la vacunación contra influenza en menores de 2 años y mayores de 65 años en Colombia
 Impacto de un botadero a cielo abierto en el desarrollo de síntomas respiratorios y en costos familiares de atención en salud de niños entre 1 y 5 años en Cali, Colombia
 Costo efectividad del gas natural domiciliario como tecnología sanitaria en localidades rurales del Caribe Colombiano
 El ingreso en el hogar y su costo directo en Cuba
 Características y costos directos de infecciones respiratorias agudas en niños de guarderías infantiles
 Evaluación del impacto socioeconómico de las internaciones por infección respiratoria en un hospital público terciario
 Cambio en la modalidad de cuidados, en pacientes con cateterismo intervencionista
 Inalador dosimetrado con espaçador artesanal versus nebulizador no tratamiento da crise de sibilância na criança
 Evaluación de la participación materna en el cuidado de lactantes hospitalizados
 Paquete básico de prestaciones basados en evidencia para el nivel primario de atención: una propuesta
 Resultados alejados de la atención hospitalaria infantil
 Características de la atención brindada en un establecimiento de atención primaria
 Costos del tratamiento por enfermedades en niños privados de la lactancia materna exclusiva
 Enfermedades respiratorias crónicas y recurrentes de la infancia y la niñez en un hospital general
 Oxigenoterapia domiciliaria
 Iatrogenia, deontología y bioética en perinatología (editorial)
 Coste-efectividad de palivizumab en la prevención de la hospitalización por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación

1

17

Medline n = 37

Surfactant replacement therapy in developing countries. Maintaining optimal oxygen saturation in premature infants.

Invasive ventilation modes in children: a systematic review and meta-analysis. The epidemic of multiple gestations and neonatal intensive care unit use: the cost of irresponsibility.

Impact of implementing 5 potentially better respiratory practices on neonatal outcomes and costs. Mortality of neonatal respiratory failure related to socioeconomic factors in Hebei province of China.

Inpatient health care utilization for children dependent on long-term mechanical ventilation. Effects of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure from a multicenter controlled trial.

Outcomes of 28+1 to 32+0 weeks gestation babies in the state of Qatar: finding facility-based cost effective options for improving the survival of preterm neonates in low income countries. Changes in the incidence of candidaemia during 2000-2008 in a tertiary medical centre in northern Taiwan.

Current status of neonatal acute respiratory disorders: a one-year prospective survey from a Chinese neonatal network. Clinical spectrum and outcomes of neonatal candidiasis in a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan.

Old and new uses of surfactant. [Review] Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome.

A pilot study of comparison of BCPAP vs. VCPAP in preterm infants with early onset respiratory distress. [Cerebral palsy and perinatal asphyxia (II--Medicolegal implications and prevention)]. [French]

Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year. Anatomy-driven design of a prototype video laryngoscope for extremely low birth weight infants.

Cost-effectiveness of early compared to late inhaled nitric oxide therapy in near-term infants.

Caffeine impact on neonatal morbidities. [Review]

Laryngeal Mask Airway for neonatal resuscitation in a developing country: evaluation of an educational intervention. Neonatal LMA: an educational intervention in DRC.

Congenital heart surgery: applicability of hospital reimbursement according to German diagnosis-related groups system in conformity with the Aristotle complexity score.

Surgical management of congenital heart disease: correlation between hospital costs and the Aristotle complexity score.

Baby EAR circuit: a clinical determination of optimal fresh gas flow in spontaneous breathing anesthesia.

Antenatal consent in the SUPPORT trial: challenges, costs, and representative enrollment.

Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. [Review]

No free ride? The hidden costs of delayed operative management using a spring-loaded silo for gastroschisis.

Determinants of survival in very low birth weight neonates in a public sector hospital in Johannesburg.

WITHDRAWN: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. [Review] [34 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD000181; PMID: 17253446]

[Consensus conference on acute bronchiolitis (v): prevention of acute bronchiolitis. Review of scientific evidence]. [Review] [94 refs] [Spanish]

Fast-tracking in pediatric cardiac surgery--the current standing. [Review] [78 refs]

Heated humidification versus heat and moisture exchangers for ventilated adults and children. [Review] [102 refs]

Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: a comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods.

Control of hyperglycaemia in paediatric intensive care (CHIP): study protocol.

Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU.

Pediatric tracheostomy: complications and role of home care in a developing country.

Antenatal consent in the SUPPORT trial: challenges, costs, and representative enrollment.

	9	28
Total	12	106

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

C. Razones de exclusión artículos evaluados en texto completo

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

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

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

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

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

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

Apéndice 6. Costo de ventiladores neonatales e insumos

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

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

Apéndice 7. Resultados de los análisis de sensibilidad

A. Análisis de sensibilidad de una vía

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

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

Variable: probabilidad muerte CPAP + surfactante	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
0,036	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	\$ 287.990	0,0360 Muertes	0,0050 Muertes	\$57.598.000
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0496	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0496 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0632	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0632 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0768	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0768 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,0904	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0904 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,104	CPAP	\$3.145.439		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,1040 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada

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

Variable: probabilidad HIV CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
0,01	CPAP	\$3.026.356	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,018	CPAP	\$3.082.395	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,026	CPAP	\$3.138.434	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,034	CPAP	\$3.194.473	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,042	CPAP	\$3.250.512	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada
0,05	CPAP	\$3.306.551	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179	0,0920 Muertes	Dominada

Variable: probabilidad DBP CPAP	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
0,21	CPAP	\$2.654.130		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,232	CPAP	\$2.850.654		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,254	CPAP	\$3.047.177		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,276	CPAP	\$3.243.701		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,298	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.440.224	\$67.970	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$2.343.793
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada
0,32	CPAP + surfactante	\$3.433.427		0,0700 Muertes		
	CPAP	\$3.636.748	\$203.321	0,0410 Muertes	0,0290 Muertes	\$7.011.069
	No profilaxis	\$5.106.179		0,0920 Muertes		Dominada

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

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

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

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

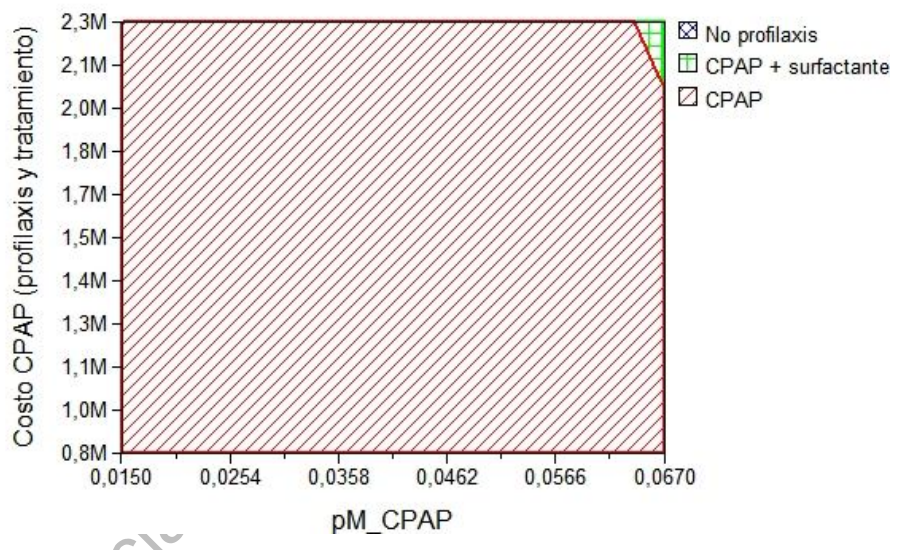
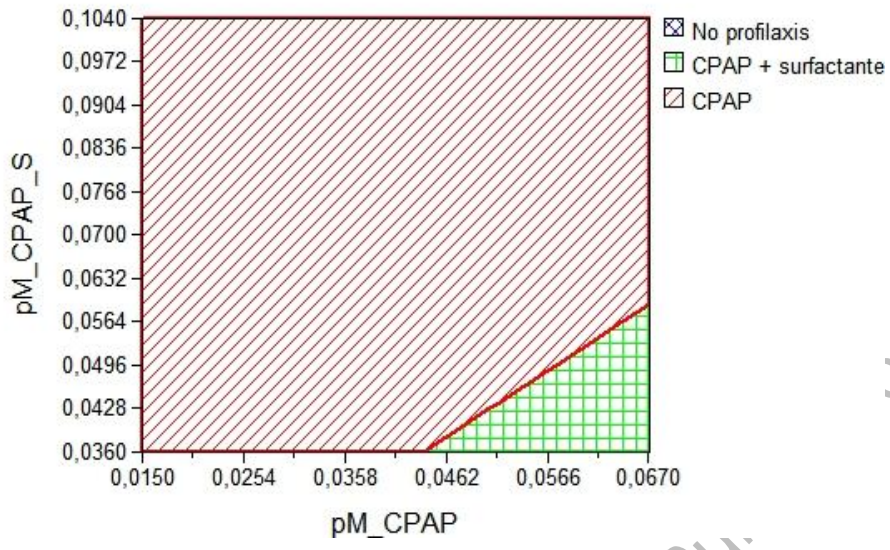
Variable: Costo DBP	Estrategia	Costo anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón de C/E incremental
3.669.296	CPAP	\$1.792.229		0,0410 Muertes		
	CPAP + surfactante	\$2.331.662		0,0700 Muertes		Dominada
	No profilaxis	\$2.560.237		0,0920 Muertes		Dominada
6.188.584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

Variable: Costo HIV	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
2.709.272	CPAP	\$3.063.200	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.313.522	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.076.706	0,0920 Muertes	Dominada
4.312.455	CPAP	\$3.095.015	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.359.909	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.088.108	0,0920 Muertes	Dominada
5.915.638	CPAP	\$3.126.830	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.406.295	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.099.510	0,0920 Muertes	Dominada
7.518.821	CPAP	\$3.158.645	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.452.682	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.110.912	0,0920 Muertes	Dominada
9.122.005	CPAP	\$3.190.461	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.499.068	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.122.314	0,0920 Muertes	Dominada
10.725.188	CPAP	\$3.222.276	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.545.455	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.133.715	0,0920 Muertes	Dominada

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

Variable: Costo SRD no profilaxis	Estrategia	Costo anual por paciente	Efectividad	Razón de C/E incremental
1.395.604	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.236.708	0,0920 Muertes	Dominada
1.568.273,8	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.329.432	0,0920 Muertes	Dominada
1.740.943,6	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.422.156	0,0920 Muertes	Dominada
1.913.613,4	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.514.880	0,0920 Muertes	Dominada
2.086.283,2	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.607.603	0,0920 Muertes	Dominada
2.258.953	CPAP	\$3.145.439	0,0410 Muertes	
	CPAP + surfactante	\$3.433.427	0,0700 Muertes	Dominada
	No profilaxis	\$5.700.327	0,0920 Muertes	Dominada

B. Análisis de sensibilidad de dos vías



Confidencial

REFERENCIAS

- Agresti A, Coull B. Approximate is better than 'exact' for interval estimation of binomial proportions. *The American Statistician* 1998;52:119-126.
- Banco de la República. Series estadísticas: Producción, salarios y empleo [página en Internet]. Disponible en: http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_prod_salar_2005.html
- Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. *CHE Research paper* 2010;(54).
- De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr. Child Health* 2001;37(2):161-167.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
- Drummond M, O'Brien B, Sculpher M, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd Edition. Oxford: Oxford Medical Publications; 2005.
- Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1069-76.
- Egberts J, Brand R, Walti H, Bevilacqua G, Bréart G, Gardini F. Mortality, severe respiratory distress syndrome, and chronic lung disease of the newborn are reduced more after prophylactic than after therapeutic administration of the surfactant Curosurf. *Pediatrics*. 1997 Jul;100(1):E4.
- Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2004;329(7472):962-965.
- Guardia C.G. Moya F.R., Sinha S., Gadzinowski J., Donn S.M., Simmons P., Segal R. Reintubation and risk of morbidity and mortality in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 2011;4(2):101-109.
- Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC; Vermont Oxford Network. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1593-602.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163(7):1723-9.
- Johannesson M, Weinstein M. On the Decision Rules of Cost-Effectiveness Analysis. *J Health Econ*. 1993;12(4):459-67.
- Kattwinkel J, ed. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association; 2000.
- Klinger G, Sirota L, Lusky A, Reichman B, in collaboration with the Israel Neonatal Network. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants is associated with prolonged hospital stay. *Journal of Perinatology* 2006;26:640-644.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ* 2009;339:332-336.
- Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Jul;77(1):F70-4.
- National Heart, Lung, and Blood Institute Web site. What is respiratory distress syndrome? [página en Internet]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/rds/rds_all.html
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978 Apr;92(4):529-34.
- Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J. Perinatol*. 2008;28 Suppl 1:S41-6.

Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Jun;166(6 Pt 1):1629-41.

Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML; Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):137-42.

Rojas MX, Lozano JM, Rojas, MA, et al. La asignación de recursos de enfermería y su relación con la infección nosocomial en las unidades de cuidado neonatal. *Pediatría* 2006;41(4):201-209.

Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;(3).

Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, Mosca F, Nona J, Thomson M, Verder H, Fabbri L, Halliday H; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1402-9.

Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005 Jul 20;(3).

Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of the American Statistical Association* 1927;22:209-212.

Confidencial- Guía en Proceso de Publicación

GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL RECIÉN NACIDO CON TRASTORNO RESPIRATORIO

Pontificia Universidad Javeriana

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística

ALIZANZA CINETS

MINISTERIO DE LA PROTECCION SOCIAL

COLCIENCIAS

MARZO DE 2013

Autores y colaboradores

Dirección y Coordinación

Juan Gabriel Ruiz Peláez

Pontificia Universidad Javeriana

Director General de las 6 Guías de Atención Integral del Recién Nacido

Médico Pediatra y Magister en Epidemiología Clínica

Rocío Romero Pradilla

Pontificia Universidad Javeriana

Coordinadora General

Médica Pediatra y Fellow de Neonatología

Adriana Buitrago López

Pontificia Universidad Javeriana

Coordinadora General (hasta septiembre de 2011)

Enfermera licenciada y candidata a Maestría en Epidemiología

Equipo Desarrollador

Equipo Metodológico

María Eulalia Tamayo Pérez

Líder metodológica y temática

Universidad de Antioquia

Médica Neonatólogo y Magister en Epidemiología Clínica

Javier Orlando Contreras Ortiz

Experto metodológico

Universidad de Antioquia

Médico Pediatra y Magister en Epidemiología Clínica

María Ximena Rojas Reyes

Experta metodológica

Pontificia Universidad Javeriana

Enfermera licenciada, Magister en Epidemiología Clínica y candidata a Doctorado en Salud Pública e Investigación Biomédica

Jorge Luís Acosta Reyes

Experto metodológico

Universidad de Antioquia

Médico General y Magister en Epidemiología Clínica

Gloria Sanclemente Mesa

Experta metodológica

Universidad de Antioquia

Médica Dermatóloga y Oncóloga, Magister en Epidemiología Clínica y Doctorado en Salud Pública

Equipo Temático

Hernando Baquero Latorre

Experto temático

Universidad del Norte

Asociación Colombiana de Neonatología

Médico Neonatólogo

Adriana Ballesteros Castro

Experta temática

Asociación Colombiana de Neonatología

Médica Neonatóloga

Margarita Rosa Ángel Cardeño

Experta temática

Asociación Colombiana de Neonatología

Médica Neonatóloga

Oscar O. Ovalle Orejarena

Experto temático

Asociación Colombiana de Neonatología

Médico Neonatólogo

Equipo de Evaluación Económica

Aurelio Mejía Mejía

Coordinador

Universidad de Antioquia

Economista y Magister en Economía de la Salud

Sara Catalina Atehortúa Becerra

Experta

Universidad de Antioquia

Economista y Magister en Gobierno y Asunto Públicos

María Ximena Rojas Reyes

Experta metodológica

Pontificia Universidad Javeriana

Enfermera licenciada, Magister en Epidemiología Clínica.

Álvaro Quintero Posada

Experto

Universidad de Antioquia

Médico General y Magister en Gestión Tecnológica

Equipo de Implementación

Natalia Sánchez Díaz

Pontificia Universidad Javeriana

Desarrollador

Médica General, Residente de Psiquiatría y Magister en Salud Pública Internacional

Andrés Duarte Osorio

Pontificia Universidad Javeriana

Desarrollador

Médico Familiar y candidato a Maestría en Epidemiología Clínica

Bioestadística

Daniel Camilo Aguirre Acevedo

Universidad de Antioquia

Estadístico informático y Magister en Epidemiología

Equipo de Soporte Administrativo

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Gerencia General

Jenny Severiche Báez

Pontificia Universidad Javeriana

Asistente de gerencia

Lina Mabel Vélez Ramírez

Universidad de Antioquia

Asistente de gerencia

Equipo de Coordinación Metodológica

Juan Gabriel Ruiz Peláez

Pontificia Universidad Javeriana

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Juan Carlos Villar Centeno

Fundación CardioInfantil

Ana María De la Hoz Bradford

Pontificia Universidad Javeriana

Rocío Romero Pradilla

Pontificia Universidad Javeriana

Equipo de Coordinación General Alianza CINETS

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Rodrigo Pardo Turriago

Universidad Nacional de Colombia

Luz Helena Lugo Agudelo

Universidad de Antioquia

Revisores externos

Anggie Ramírez Moreira

Investigadora Asociada

Fundación IHCAI y Red Cochrane Regional de América Central y el Caribe

Contenido

SIGLAS Y ABREVIATURAS	9
PRESENTACIÓN GENERAL DE LAS GUÍAS DE ATENCIÓN INTEGRAL	
1. RESUMEN EJECUTIVO	13
1.1. Introducción	13
1.2. Alcance y objetivos	13
1.2.1. Tipo de Guía y Alcance:.....	13
1.2.2. Propósitos:.....	14
1.2.3. Objetivos:.....	14
1.2.4. Población:.....	14
1.2.5. Usuarios:.....	14
1.2.6. Ámbito asistencial:.....	14
1.3. Metodología	14
1.4. Recomendaciones	17
1.4.1. Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido	17
1.4.2. Tópico 2. Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio (SALAM).....	28
1.4.3. Tópico 3. Neumonía neonatal.....	32
1.4.4. Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN)	33
1.4.5. Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN).....	36
1.5. Referencias Bibliográficas	39
2. INTRODUCCIÓN	40
2.1. Planteamiento del problema	40
2.2. Justificación	41
2.3. Referencias Bibliográficas	41
3. ALCANCE Y OBJETIVOS	43
3.1. Tipo de Guía y Alcance:	43
3.2. Propósitos:	43

3.3. Objetivos:	43
3.4. Población:	44
3.5. Usuarios:	44
3.6. Ámbito asistencial:	44
4.1. Marco conceptual	45
4.2. Aspectos generales	45
4.2.1. Diseño.....	46
4.2.1 Fase preparatoria	46
4.2.2. Fase de desarrollo de la GAI.....	52
4.2.3. Fase de Evaluación y validación	53
4.2.4. Proceso de socialización (no es una fase, es continuo).....	53
4.3. Aspectos específicos: Generación de las Guías de práctica clínica basadas en evidencia...	54
4.3.1. Primera etapa: evaluación adaptación y desarrollo de guías de práctica clínica: Procedimiento general del desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia.....	54
4.4. Referencias Bibliográficas	69
5. RECOMENDACIONES	71
5.1. Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido	71
5.1.1. Prevención: Preguntas 1 a 4 y Respuesta basada en evidencia (tomadas de la GAI del Prematuro)	71
5.1.2 Diagnóstico	79
5.1.3 Tratamiento.....	82
5.2. Tópico 2. Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio (SALAM).....	134
5.2.4. Prevención	134
5.2.5. Tratamiento.....	137
5.3. Tópico 3. Neumonía neonatal	151
5.3.4. Tratamiento.....	151
5.4. Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN)	155
5.4.4. Prevención	155
5.4.5. Tratamiento.....	160

5.5. Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN).....	168
5.5.4. Diagnóstico.....	168
5.5.5. Tratamiento.....	171
5.6. Referencias Bibliográficas	187
5.7. Referencias Bibliográficas Complementarias	197

Siglas y Abreviaturas

ACP: American College of Physicians

ACV: Assist Control Ventilation

AEZO/AQuMed: German Agency for Quality in Medicine

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

AVACs: Años de vida ajustados con calidad

CINETS: Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud

CMA: Canadian Medical Association

Colciencias: Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*

CRF: Capacidad Residual Funcional

CUM: Código Único de Medicamento

DECB: Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística

ECMO: Oxigenación Con Membrana Extracorpórea

EE: Evaluación Económica

EMBASE: Experta Médica data Base

EPI: Enfisema Pulmonar Intersticial

FDA: Food and Drug Administration

GAI: Guía de Atención Integral

GDG: Grupo Desarrollador de Guía

GPC: Guías de Práctica Clínica

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HPPRN: Hipertensión Pulmonar Persistente

ICSI: Institute for Clinical Systems Improvement

IECS: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

IO: Índice de Oxigenación

IPS: Instituciones Prestadoras de Servicios

ISS: Instituto de Seguros Sociales

LAM: Líquido Amniótico teñido de Meconio

MAP: Mean Airway Pressure

MBE: Medicina Basada en la Evidencia

NeLH: National Electronic Library for Health

NGC: National Guideline Clearinghouse

NHMRC: National Health and Medical Research Council

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

NIPPV o SNIPPV: Presión Positiva Nasal Intermitente

NIPPV: *Nasal* Intermittent Positive Pressure Ventilation

NZGG: New Zeland Guidelines Group

OMS: Organización Mundial de la Salud

ON: Óxido Nítrico

ONi: Óxido Nítrico Inhalado

PAV: Ventilación Asistida Proporcional

PEEP: Positive End Expiratory Pressure

PIP: Presión Inspiratoria Pico

POS: Plan Obligatorio de Salud

PPP: Paridad de Poder Adquisitivo

PSV: Ventilación con Presión Soporte

PUJ: Pontificia Universidad Javeriana

PVR: Resistencia Vascular Pulmonar

QALYs: Quality Adjusted Life Years

RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental

RICE: Relación Incremental de Costo-Efectividad

RN: Recién nacido

RNB: Renta Nacional Bruta

RVP: Resistencia Vascular Pulmonar

SALAM: Síndrome de Aspiración de Líquido Meconiado

SDR: Síndrome de Dificultad Respiratoria

SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud

SIGN: Scottish Intercollegiate Network

SIMV: Synchronous Intermittent Mandatory Ventilation

SISMED: Sistema de Información de Precios de Medicamentos

SISPRO: Sistema Integral de Información de la Protección Social

SMLDV: Salarios Mínimos Legales Diarios Vigentes

SNC: Sistema Nervioso Central

SOAT: Seguro Obligatorio de Accidentes de Tránsito

SP: Surfactante Profiláctico

TTRN: Taquipnea Transitoria del Recién Nacido

UA: Universidad de Antioquia

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

UCIN: Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

UN: Universidad Nacional de Colombia

UPC: Unidad de Pago por Capitación

VA/C: Ventilación Asistida Controlada

VADP: Ventilación Asistida Disparada por el Paciente

VAF: Ventilación de Alta Frecuencia

VAFO: Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria

VM: Ventilación Mecánica

VMC: Ventilación Mecánica Convencional

VMNI: Ventilación Mandatoria No Invasiva

VPPAF: Ventilación por Presión Positiva de Alta Frecuencia

VPPIN: Ventilación Nasal con Presión Positiva Intermitente

VVCRP: Ventilación Volumen Control Regulado por Presión

Guía de Práctica Clínica

1. Resumen Ejecutivo

1.1. Introducción

De los 130 millones de nacimientos que ocurren en el mundo cada año, hay cerca de 4 millones de muertes neonatales (menores de 28 días de vida), de las cuales el 98% ocurren en los países en vía de desarrollo. Las principales causas de muerte neonatal en el mundo son los nacimientos pretérmino (28%), infecciones severas (36%, incluyendo sepsis y neumonía 26%, tétano 7% y diarrea 3%) y complicaciones de la asfixia (23 %), todas relacionadas con los trastornos respiratorios neonatales.

Los trastornos respiratorios neonatales más frecuentes son el Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal (SDR), cuya incidencia y gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional, presentándose sobre todo en menores de 32 semanas, y con una incidencia del 50% entre la semana 26 y 28. La aspiración de líquido amniótico meconiado ocurre en el 5 a 12 % de los casos en los que hay meconio en el líquido amniótico y está relacionada con la presencia de asfixia perinatal. La neumonía es la infección más común en el neonato y puede ser debida a causas antenatales, perinatales o postnatales. Otros problemas respiratorios menos frecuentes son las deformidades de la pared torácica, de la vía aérea, del diafragma y estructuras mediastinales, así como anomalías cardíacas, metabólicas y neurológicas. A pesar de que con los avances en el cuidado perinatal y neonatal se ha disminuido la mortalidad neonatal por estas causas, la morbilidad a corto y largo plazo, dada principalmente por la presencia de displasia broncopulmonar y las rehospitalizaciones por síndromes broncoestructivos e infecciones respiratorias a repetición hace que las enfermedades respiratorias neonatales tengan un costo económico alto.

La atención de los niños con trastornos respiratorios, dada su complejidad, fragilidad y heterogeneidad no solo consume una gran cantidad de recursos sino que para obtener resultados óptimos se requiere de un adecuado desempeño de los profesionales de la salud acompañado de acceso a los recursos tecnológicos apropiados. Hay múltiples tópicos con marcada variabilidad en las prácticas de atención de los recién nacidos con dificultad respiratoria, acompañado de variabilidad indeseable en los resultados de salud.

La disponibilidad de una guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de los diferentes trastornos respiratorios neonatales implica la posibilidad de reducir la variabilidad inexplicada e indeseable en el manejo, lo que permitiría disminuir las cifras de morbilidad y mortalidad neonatal.

1.2. Alcance y objetivos

1.2.1. Tipo de Guía y Alcance:

Se trata de una guía de manejo (diagnóstico y terapéutico) del recién nacido con dificultad respiratoria asociada a síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (enfermedad de membrana hialina), broncoaspiración de meconio, neumonía neonatal, taquipnea transitoria del recién nacido e hipertensión pulmonar persistente. Se trata de una guía prescriptiva y no normativa.

1.2.2. Propósitos:

- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido.

1.2.3. Objetivos:

Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes trastornos respiratorios:

- Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratorio del Recién Nacido (SDR)
- Tópico 2. Síndrome de aspiración de líquido amniótico teñido de meconio (SALAM)
- Tópico 3. Neumonía Neonatal
- Tópico 4. Taquipnea Transitoria del Recién nacido (TTRN)
- Tópico 5. Hipertensión pulmonar persistente de recién nacido (HTPPN)

1.2.4. Población:

Las recomendaciones van dirigidas al manejo del recién nacido prematuro y a término con trastornos respiratorios desde su atención en sala de partos y durante la hospitalización en la Unidad Neonatal.

1.2.5. Usuarios:

Personal clínico asistencial que toma decisiones sobre los cuidados clínicos del recién nacido con dificultad respiratoria hospitalizado en los niveles II y III de atención. Se hace énfasis en el cuidado en Unidad de Cuidado intensivo neonatal por la complejidad de los trastornos respiratorios y el soporte que requieren.

1.2.6. Ámbito asistencial:

La Guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido con dificultad respiratoria en instituciones hospitalarias de nivel III y IV con énfasis en el soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales. Algunas recomendaciones se pueden llevar a cabo en las salas de partos de entidades de nivel I y II.

1.3. Metodología

La presente guía es el resultado de un proceso de investigación integradora realizada para generar recomendaciones basadas en evidencia. En su desarrollo se siguieron los pasos propuestos en el documento "Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano"(1), y se hicieron modificaciones y adaptaciones que se explican en el reporte extenso.

En esencia, cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado de la salud de interés de la Guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente (o su familia) tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para responder cada pregunta, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica que incluye búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia. El producto de la

revisión se usó para formular recomendaciones específicas por un panel de expertos, siguiendo fundamentalmente la metodología propuesta por el grupo GRADE(2).

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como "Puntos de Buena Práctica". Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un Punto de Buena Práctica o era una recomendación que requería del soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación "No se debe vigilar la temperatura o los signos vitales de un prematuro estable, durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina" resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar que prescribir la vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

El equipo desarrollador de la guía es un grupo multidisciplinario integrado por 4 subgrupos: a) expertos metodológicos, b) expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes -Pediatria y Neonatología-), c) representantes de los usuarios y d) representantes de los pacientes. Cada subgrupo desarrolló tareas específicas de acuerdo con su área de conocimiento o experiencia.

En la etapa de formulación de preguntas, el resultado del trabajo del grupo desarrollador fue debatido en un foro público al que asistieron representantes del ente gestor (Ministerio de Salud Protección Social y Colciencias), de la academia (programas de formación de pregrado y posgrado de medicina y otras ciencias de la salud), de las asociaciones profesionales, y de agremiaciones y grupos de soporte de pacientes

En paralelo se desarrollaron grupos focales integrados por los miembros del equipo desarrollador que actuaban en representación de usuarios (médicos y de otras profesiones de la salud) y pacientes

En la etapa de generación de recomendaciones se cumplieron tres pasos para asegurar la participación apropiada de todos los actores: a) generación de recomendación basada en evidencia, formulada por los expertos metodológicos y de contenidos, b) debate amplio en foro abierto (participaron todas las partes interesadas, aún con conflictos de interés), precedida por una publicación en la página web del Ministerio de Salud y usando los lineamientos metodológicos de las Conferencias de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA; y c) Talleres de validación de las versiones finales de las recomendaciones, adelantados con grupos extensos de usuarios (más de 30 participantes),

agregaciones profesionales y grupos asistenciales de la salud no médicos, padres de pacientes, agregaciones y grupos de soporte de pacientes y público en general.

Todos los integrantes formales del grupo desarrollador hicieron una declaración explícita de potenciales conflictos de interés, que fue utilizada para decidir el alcance de su participación: plena en todas las recomendaciones, o restringida según el conflicto específico. En conflictos parciales o indirectos, el participante podía opinar pero no contribuir al consenso y en conflictos directos se abstenía de participar en cualquier aspecto de la generación de recomendación.

Recomendaciones

1.3.1. Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido

1.3.1.1. *Prevención*

Las siguientes preguntas, respuestas y recomendaciones son tomadas de la GAI del Prematuro.

1.3.1.1.1. Preguntas 1 a 4 y Respuesta basada en evidencia

1.3.1.1.1.1. *Pregunta 1*

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de corticoesteroides para la maduración pulmonar, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina?

1.3.1.1.1.2. *Respuesta basada en evidencia.*

La administración antenatal de corticosteroides en embarazos entre el límite de la viabilidad y las 33 semanas de edad gestacional, con amenaza de parto prematuro es efectiva y segura para inducir maduración pulmonar fetal, disminuye la mortalidad perinatal y neonatal y la incidencia del SDR del recién nacido prematuro.

Calidad de la evidencia (1A, 1D): Alta

Calidad de la evidencia (1B): Moderada

Calidad de la evidencia (1C): No aplica (Opinión de expertos basado en juicio de valores)

1.3.1.1.1.3. *Pregunta 2*

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de betametasona comparado con dexametasona, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina y es más segura desde el punto de vista neurológico?

1.3.1.1.1.4. *Respuesta basada en evidencia*

La evidencia indica que dexametasona y betametasona son equivalentes en efectividad y seguridad.

Calidad de la evidencia: Moderada

1.3.1.1.1.5. *Pregunta 3*

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de un ciclo único comparado con ciclos repetidos de corticoesteroides, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina y alteración del neurodesarrollo?

1.3.1.1.1.6. *Respuesta basada en evidencia*

En caso de que no se pueda detener la amenaza de trabajo de parto prematuro, la administración de un segundo ciclo de corticosteroides antenatales 1 a 2 semanas después del ciclo original disminuye la incidencia de SDR del prematuro sin efectos adversos adicionales a los de un solo ciclo.

5. RECOMENDACIONES

5.1. Tópico 1. Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido

5.1.1. Prevención: Preguntas 1 a 4 y Respuesta basada en evidencia (tomadas de la GAI del Prematuro)

5.1.1.1. *Pregunta 1*

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de corticoesteroides para la maduración pulmonar, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina?

5.1.1.1.1 Respuesta basada en evidencia

La administración antenatal de corticosteroides en embarazos entre el límite de la viabilidad y las 33 semanas de edad gestacional, con amenaza de parto prematuro es efectiva y segura para inducir maduración pulmonar fetal, disminuye la mortalidad perinatal y neonatal y la incidencia del SDR del recién nacido prematuro.

5.1.1.2. *Pregunta 2*

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de betametasona comparado con dexametasona, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina y es más segura desde el punto de vista neurológico?

5.1.1.2.1 Respuesta basada en evidencia

La evidencia indica que dexametasona y betametasona son equivalentes en efectividad y seguridad.

5.1.1.3. *Pregunta 3*

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, el uso de un ciclo único comparado con ciclos repetidos de corticosteroides, se asocia con una menor proporción de recién nacidos que desarrollan enfermedad de membrana hialina y alteración del neurodesarrollo?

5.1.1.3.1 Respuesta basada en evidencia

En caso de que no se pueda detener la amenaza de trabajo de parto prematuro, la administración de un segundo ciclo de corticosteroides antenatales 1 a 2 semanas después del ciclo original disminuye la incidencia de SDR del prematuro sin efectos adversos adicionales a los de un solo ciclo.

5.1.1.4. *Pregunta 4*

¿En pacientes gestantes con amenaza de parto prematuro, desde que semana y hasta que semana de gestación está indicado el uso de esteroides para disminuir el riesgo de enfermedad de membrana hialina?

5.1.1.4.1 Respuesta basada en evidencia

La totalidad de los embarazos prematuros entre el límite de la viabilidad y las 33 semanas de edad gestacional, con amenaza de parto prematuro se benefician del uso de corticoides antenatales. Se indican en diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, embarazos múltiples y patología obstétrica.

5.1.1.1.5 Recomendaciones Preguntas 1 y 4

1A. En caso de amenaza de parto prematuro entre las semanas 26 y 34 de gestación se debe administrar corticoides antenatales a la madre, para promover la maduración pulmonar fetal y disminuir la mortalidad perinatal, la incidencia y severidad del SDR del prematuro y algunas complicaciones y secuelas, incluyendo hemorragia intraventricular.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

1B. Los beneficios para el prematuro superan los riesgos para madre e hijo, y por tanto se recomienda administrar corticoide antenatal en embarazos múltiples, ruptura prematura de membranas y patología obstétrica materna. En caso de intolerancia materna a la glucosa, puede llegar a necesitarse de terapia hipoglicemiante.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

1C. La probabilidad de supervivencia y la calidad de vida de los prematuros extremos (por debajo de la semana 26 de gestación) son muy bajas. Se recomienda explicar a la familia el pronóstico en estos partos muy inmaduros y discutir si se administra o no corticoides antenatales.

Recomendación débil en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: no aplica (Opinión de expertos – juicio de valores)

1D. Los fetos con más de 34 semanas no se benefician de la administración de corticoides antenatales y por tanto se recomienda no administrarlos en estas gestaciones.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.1.1.1.6. Pregunta 2

2. Se prefiere el uso de la betametasona al de la dexametasona, pero ambas son opciones viables. La betametasona administrada en 2 dosis de 12 mg cada 24 horas y la dexametasona administrada en 4 dosis de 6 mg IM con un intervalo de 12 horas entre dosis.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

Nota: La razón por la que se prefiere betametasona es doble: en Colombia se ha utilizado tradicionalmente betametasona, y además es el único corticoesteroide en el cual se ha evaluado la efectividad y seguridad en tratamientos repetidos.

5.1.1.1.7. Pregunta 3

3. Si después de la administración de un primer ciclo de corticoide antenatal no se produce el parto prematuro y persiste la amenaza de parto pretérmino, se recomienda administrar un segundo ciclo de betametasona al menos una semana después del primer ciclo y 24 horas antes del parto.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.1.1.1.6 Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al equipo de salud, en particular al pediatra, neonatólogo o perinatólogo en su diálogo con el obstetra, para la correcta utilización de corticosteroides antenatales para la maduración pulmonar fetal desde el momento en que hay amenaza de parto prematuro o indicación materna o fetal de interrumpir prematuramente el embarazo entre las semanas 24 y 37 de edad gestacional para administrar medicamentos antenatales que promuevan la maduración pulmonar, ya que la inmadurez del aparato respiratorio incide sobre la morbi-mortalidad del recién nacido prematuro.

5.1.1.1.7 Fundamentación

El papel biofísico del surfactante está relacionado con sus propiedades tensoactivas gracias a las cuales disminuye la tensión superficial de la interfase aire-líquido en la pared alveolar, evitando el colapso alveolar al final de la espiración, aumentando la distensibilidad (complacencia) pulmonar y asegurando el establecimiento de la capacidad residual funcional con las primeras respiraciones del niño después del nacimiento. El surfactante también tiene otros papeles como son la regulación de la interdependencia de las unidades alveolares (propiedad antiadhesiva), su efecto antiedema que se opone a la exudación de proteínas séricas a la luz del alveolo, un efecto favorable sobre el aclaramiento mucociliar y modulador de las funciones de los macrófagos, además de sus propiedades citoprotectoras, antioxidantes y de control de la evaporación y la desecación.

Los dos componentes del surfactante pulmonar son los fosfolípidos, soporte bioquímico del poder tensoactivo y las proteínas específicas, cuya principal función es el transporte de los fosfolípidos hacia la interface aire-líquido en la superficie alveolar de tal manera que adopten una forma funcional activa. El surfactante es sintetizado por los neumocitos tipo II y se almacena en los cuerpos lamelares citoplasmáticos. Estos neumocitos tipo II se identifican a partir de la semana 22 de gestación y parecen ser capaces de producir surfactante desde este momento pero solamente a partir de las 28-30 semanas se identifican las inclusiones lamelares en el líquido amniótico. La síntesis y la secreción del surfactante están bajo la dependencia de un equilibrio entre las hormonas estimulantes como los glucocorticoides endógenos e inhibitorias como la insulina.

El sistema beta-adrenérgico también es esencial para el desarrollo normal del pulmón fetal y la transición neonatal, ya que estimula la liberación de surfactante alveolar y la absorción de líquido pulmonar. Los receptores beta-adrenérgicos aumentan durante la gestación en paralelo con el aumento endógeno de los glucocorticoides y desencadenan otros efectos bioquímicos fundamentales para la función pulmonar postnatal: la expresión y función de los canales apicales de sodio que en el epitelio alveolar facilitan la absorción del líquido pulmonar perinatal.

Los glucocorticosteroides endógenos son esenciales en el proceso normal del desarrollo pulmonar del feto. Son responsables de las modificaciones morfológicas y bioquímicas de los neumocitos tipo II. En estudios en humanos, las concentraciones de cortisol y de los corticoides del líquido amniótico, producidos principalmente por el feto, aumentan notablemente a medida que avanza la gestación y se correlacionan con el incremento en la relación lecitina/ esfingomielina en el líquido amniótico.

Los efectos principales de los corticosteroides son :

- La inducción de las células alveolares (neumocitos) de tipo II que aumenta la producción surfactante.
- El aumento de las proteínas A, B, C y D al igual que las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos.
- Favorecer el desarrollo estructural pulmonar, con incremento del volumen alveolar y mayor armonización de los alvéolos. El efecto de estos cambios en la maduración son un mejor intercambio de gases y una función respiratoria neonatal más eficiente.

La administración prenatal de corticoides exógenos acelera el efecto bioquímico endógeno de los corticosteroides y por consecuencia la producción de surfactante y la maduración pulmonar fetal. Atraviesan la placenta en sus formas biológicamente activas, con niveles en el feto, aproximadamente del 30% de los niveles maternos. Tienen actividad inmunosupresora débil y, esencialmente, ninguna actividad mineralocorticoide.

5.1.1.1.8 Resumen de hallazgos en Guías de Práctica Clínica y relación con las recomendaciones

Después de la tamización se identificó una guía que podría responder las preguntas de interés: "*Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality*" del colegio de ginecología y obstetricia del Reino Unido publicada en el 2010(1) fue sometida a la evaluación de calidad usando la herramienta AGREE II. Tres evaluadores de forma independiente evaluaron la guía, obteniendo buenos resultados en los dominios de más importancia como en el "rigor de la elaboración" (89%) y verificando que si respondía la pregunta de interés, por lo que fue considerada por el grupo evaluador como pertinente para contestar las preguntas.

La guía tiene como objetivo proveer información sobre el uso adecuado de los corticoides antenatales a las mujeres gestantes cuyos bebés tienen riesgo de complicaciones por un parto prematuro o una cesárea electiva pretérmino. No incluye revisión de la valoración de la predicción de un parto prematuro.

En cuanto a la aplicabilidad, el grupo desarrollador ofrece un proceso de monitoria y auditoría; sin embargo no tiene análisis de las implicaciones de las intervenciones sobre los costos, facilitadores y barreras y de las herramientas para llevar a cabo las recomendaciones.

5.1.1.1.9 Resumen de hallazgos de actualización de evidencia y su relación con las recomendaciones

Se identificó un metanálisis de la Colaboración Cochrane (2) en el cual se basó la guía ya mencionada para contestar la primera pregunta. Este contaba con 21 estudios que

cumplían con los criterios de inclusión; 3885 mujeres gestantes y 4269 recién nacidos. Los autores concluyen que hay un claro beneficio con la administración de corticoesteroides antenatales para reducir la mortalidad neonatal (RR 0.69), síndrome de dificultad respiratoria neonatal (RR: 0.66) y hemorragia intraventricular (RR: 0.54). También se encontró un efecto positivo en la reducción de enterocolitis necrosante (RR: 0.46), soporte ventilatorio en ingreso a UCI (RR: 0.8) e infecciones sistémicas a las 48 horas de vida (RR: 0.56). Este mismo hizo una comparación indirecta entre dexametasona y betametasona, razón por la cual disminuye la fuerza de la evidencia en la cual reportaron menor incidencia de enfermedad de membrana hialina con la betametasona. Los estudios comparaban cada uno de los medicamentos con placebo, y posteriormente compararon los efectos (RR) de estas comparaciones.

De esta misma manera se encontró otro metanálisis Cochrane(3) en el que se hizo una comparación directa entre dexametasona y betametasona. Los autores no evidenciaron ninguna diferencia entre los dos medicamentos en la aparición de enfermedad de membrana hialina, sin embargo se resalta que la dexametasona disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular comparada con la betametasona. Cabe anotar que se menciona un estudio, en el cual el ingreso a UCIN fue significativamente mayor en el grupo de dexametasona comparado con el grupo de betametasona.

Adicionalmente, se actualizó la búsqueda de estas revisiones (ver tabla). Dentro de la búsqueda se encontró un estudio observacional(4), en el cual se reporta una disminución del riesgo de muerte neonatal con la Betametasona, con resultados similares entre los dos medicamentos con respecto a la hemorragia intraventricular.

Se encontraron adicionalmente dos estudios de cohorte histórica(5;6), el de Feldman et. al. comparando la dexametasona vs betametasona con respecto a la prevención de morbilidad; y el de Lee et. al. evaluando neurodesarrollo a los 18 y 22 meses. En el primer estudio se reporta una disminución en la incidencia de membrana hialina y displasia broncopulmonar con la Betametasona. En el segundo, se evidencia una menor proporción de compromiso neurológico, evaluado como parálisis cerebral, sordera y ceguera con la betametasona comparada con la dexametasona.

Si bien los estudios observacionales han mostrado una efectividad mejor de la betametasona vs dexametasona en disminuir mortalidad neonatal, enfermedad de membrana hialina y compromiso neurológico, hay un estudio aleatorizado de Elimian et. al.(7) , incluido en el metanálisis de Cochrane(3), que muestra disminución de la HIV en el grupo de dexametasona.

Para la tercera pregunta se encontró un actualización de una revisión sistemática de Cochrane(8), se evaluó la calidad de la misma, concluyendo que es de una calidad metodológica aceptable, y completa. Incluyeron 10 estudios (4730 mujeres y 5650 niños) con riesgo bajo o moderado de sesgo. La administración de al menos un segundo curso de corticoide (betametasona) 7 o más días después de la primera dosis y antes de llegar a 37 semanas redujo el riesgo de SDR (RR 0.83 IC95% 0.75-0.91), y de desenlaces graves (RR 0.84 IC95% 0.75 a 0.74) sin incrementar riesgos para la madre o el niño. Se identificaron dos títulos adicionales no incluidos en la revisión(9;10) que comentarios sobre la revisión Cochrane de Crowther y que no cambiaban la interpretación de los resultados.

Para contestar la cuarta pregunta, se actualizó la búsqueda del metanálisis de Roberts et. al. (2), con estudios primarios, utilizando los mismos criterios, en los que se hubiese evaluado la pregunta de investigación. Se encontró un estudio aleatorizado(11), en el que se evaluaba la efectividad de los corticosteroides prenatales para disminuir la EMH en embarazos de 34 a 36 semanas. En este estudio de buena calidad, al igual que en el metanálisis, no se demuestra que el uso de corticosteroides mas allá de la semana 34 disminuya el riesgo de EMH ni de taquipnea transitoria del recién nacido (RR: 1.09 IC al 95% (0.72 a 1.66)).

5.1.1.1.10 Requisitos estructurales

Las recomendaciones no demandan ningún entorno de servicios de salud especial y de hecho han venido siendo implementadas en muchos servicios de obstetricia desde hace varios años. Los dos puntos clave son: 1) ofrecer un adecuado control prenatal y en el caso de sospecha de amenaza de parto prematuro la gestante debe tener acceso expedito a valoración obstétrica experta y que el obstetra utilice una estrategia estandarizada y válida para determinar que hay amenaza real de parto pretérmino espontáneo o interrupción médica prematura del embarazo y 2) que la información sobre si se administró corticoide antenatal, que dosis cuándo y por cuánto tiempo esté confiablemente disponible para el obstetra que valore subsecuentemente a la paciente y para el neonatólogo o pediatra que atienda al recién nacido prematuro.

5.1.1.1.11 Consideraciones de beneficios y riesgos

Los riesgos para la madre y el niño son ampliamente superados por los beneficios de la maduración pulmonar anteparto. Los costos de la administración del medicamento son una fracción diminuta del costo de atención del trabajo de parto prematuro y del recién nacido pretérmino. De hecho el ahorro en costos de atención atribuible a la prevención o disminución de la severidad del SDR del prematuro es muy considerable (admisión y estancia en cuidados intensivos, surfactante pulmonar, ventilación mecánica, complicaciones y secuelas evitadas).

5.1.1.1.12 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

No se documentó ningún conflicto con los valores y expectativas de los pacientes, ya que el medicamento es ampliamente conocido y seguro, y el balance riesgo-beneficio es evidente. Se resalta la necesidad de informar a los padres e involucrarlos en la decisión sobre el uso de maduración pulmonar en embarazos en el límite práctico de la viabilidad (en general menos de 26 semanas, puede variar según el desempeño y recursos de cada sistema local de salud y hospital), ya que la maduración pulmonar en estos fetos tan inmaduros (que usualmente fallecen en el período perinatal) podría asociarse con supervivencia adicional muy corta, con muy mala calidad de vida, y muy graves secuelas.

5.1.1.1.13 Implicaciones sobre los recursos

Las recomendaciones hechas en principio forman parte de la buena práctica obstétrica previamente implantada en el país, y solamente hacen precisiones sobre uso, dosis y medicación. No tienen porqué consumir recursos adicionales y por el contrario, su cumplimiento debe producir considerables ahorros.

5.1.1.1.14 Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, si nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica, se encuentra disponible, , particularmente en la medida que se acumule más evidencia experimental en la comparación entre dexa y betametasona y el uso de cursos repetidos.

5.1.1.1.15 Recomendaciones para investigación

El GDG considera que es deseable conocer con mayor certeza cuál es la mejor opción entre dexametasona o betametasona para prevenir la enfermedad de membrana hialina en recién nacidos prematuros.

5.1.1.1.16 Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros de menos de 34 semanas de edad gestacional cuyas madres recibieron al menos 1 dosis prenatal de corticoide (debe incluir nacidos vivos y óbitos).

5.1.1.1.17 Referencias

- (1) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. NGC:008283. 2010.
- (2) Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). Cochrane Database Syst Rev 2006;(3).
- (3) Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD006764.
- (4) Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics 2006 May;117(5):1503-10.
- (5) Feldman DM, Carbone J, Belden L, Borgida AF, Herson V. Betamethasone vs dexamethasone for the prevention of morbidity in very-low-birthweight neonates. Am J Obstet Gynecol 2007 September;197(3):284.
- (6) Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. Pediatrics 2008 February;121(2):289-96.
- (7) Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007 July;110(1):26-30.
- (8) Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat dose prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth: The cochrane review. J Paediatr Child Health 2011;47:29-30.
- (9) McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. Am J Obstet Gynecol 2011.

5.1.2 Diagnóstico

5.1.2.1 Pregunta 5.

5.1.2.1.1 Pregunta

¿En RN prematuros cuál es la sensibilidad y la especificidad de la radiografía de tórax, gases arteriales y la escala de disnea de Silverman para el diagnóstico de SDR comparada con el diagnóstico clínico?

5.1.2.1.2 Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia del uso de pruebas diagnósticas para el diagnóstico de SDR.

5.1.2.1.3 Recomendación

5.A. Se recomienda hacer el diagnóstico de SDR en el recién nacido basado en los antecedentes perinatales y la evolución clínica.

Recomendación débil a favor de la intervención

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

5.B. Se recomienda NO retrasar la iniciación del tratamiento en espera de confirmar el diagnóstico radiográfica y/o gasométricamente.

Recomendación débil a favor de la intervención (no retrasar iniciación de tratamiento ante sospecha clínica)

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

5.1.2.1.4 Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, al pediatra o neonatólogo en el diagnóstico de SDR y decisión de iniciar tratamiento. Estas recomendaciones también son de utilidad para la formulación de políticas y protocolos de manejo institucionales en unidades de recién nacidos que atienden prematuros.

5.1.2.1.5 Fundamentación

En 1959 Avery y Mead demostraron que la deficiencia de surfactante alveolar es el principal factor en la fisiopatología del SDR (1). El surfactante es una mezcla de fosfolípidos y proteínas producido por los neumocitos tipo II a partir de la semana 24 a 28, su función consiste en disminuir la tensión superficial en el alveolo, previniendo su colapso. En ausencia de surfactante, los espacios aéreos pequeños se colapsan, disminuye la capacidad residual funcional, lo cual favorece la hipoventilación e hipoxia, haciendo que la perfusión tisular parenquimatosa del pulmón sea deficiente, agravando la enfermedad, porque se produce más compromiso de la producción del surfactante. El SDR se complica aún más por los músculos respiratorios relativamente débiles y la pared torácica irregular de los prematuros, lo cual afecta la ventilación alveolar. La disminución de la oxigenación y la acidosis metabólica contribuyen al aumento de la Resistencia Vascular Pulmonar (RVP), lo cual hace que se presente un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso, foramen oval e intrapulmonar, produciendo una alteración en la ventilación-perfusión agravando aún más la hipoxemia.

Entre los factores de riesgo para presentar el SDR están la prematuridad, sexo masculino, predisposición familiar, intervención cesárea sin trabajo de parto, asfisia perinatal, corioamnionitis, hidropesía, y ser hijo de madre diabética, entre otros. Son factores que disminuyen el riesgo el estrés intrauterino crónico (ruptura prolongada de membranas, hipertensión materna, uso de narcóticos, retardo del crecimiento intrauterino o pequeño para la edad gestacional), los corticosteroides, la hormona tiroidea y agentes tocolíticos.

La incidencia de esta patología se incrementa entre más baja sea la edad gestacional, en el EuroNeoStat del 2006 (2) se presentan incidencias en el grupo gestacional de 23-25 semanas de 91 %, entre 26-27 semanas del 88 %, entre 28 a 29 semanas de 74 % y entre 30-31 semanas del 52 %.

El SDR generalmente se manifiesta con dificultad respiratoria progresiva (aleteo nasal, taquipnea, quejido, retracciones torácicas y cianosis) desde el nacimiento o en las primeras horas de vida, que persiste 48 a 96 horas de vida (3). A la auscultación se encuentra disminución del murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, esta hipoventilación es secundaria a las microatelectasias diseminadas y puede ser notoria a pesar del gran esfuerzo inspiratorio que hace el niño. El aumento de los requerimientos de oxígeno y la necesidad de asistencia se producen rápidamente en las primeras 24 horas de vida y continúan durante varios días. El curso clínico depende de la gravedad de SDR, el peso, la edad gestacional y la madurez del niño al nacer. El SDR sin complicaciones, generalmente se observa en los niños más maduros, la recuperación se produce durante varios días, y los niños generalmente ya no necesitan oxígeno o asistencia respiratoria después de la primera semana de vida. La mayoría de los neonatos prematuros están en mayor riesgo de SDR grave y con frecuencia desarrollan complicaciones, como la hemorragia intraventricular (HIV), ductus arterioso permeable (DAP), fugas de aire y la infección, que contribuyen a la necesidad prolongada de oxígeno y soporte ventilatorio.

La escala de Silverman-Andersen descrita en 1956 (4), evalúa el grado de dificultad respiratoria, calificando con 0, 1, 2, los siguientes signos: movimientos toraco-abdominales, tiraje intercostal, retracción xifoidea, aleteo nasal y quejido espiratorio, los cuales se califican de 0 a 2, siendo la puntuación más baja de mejor pronóstico.

	0	1	2
ALETEO NASAL	NO HAY	DISCRETO	ACENTUADO
TIRO INTERCOSTAL	NO HAY	DISCRETO HUNDIMIENTO	HUNDIMIENTO O ACENTUADO
TIRO XIFOIDEO	NO HAY	DISCRETO	ACENTUADO
TÓRAX ABDOMEN	SINCRÓNICOS	MOVIMIENTOS ARITMICOS CON RITMO TEMPORAL	DISOCIADOS
QUEJIDO ESPIRATORIO	NO HAY	AUDIBLE CON ESTETOSCOPIO	AUDIBLE A DISTANCIA

Los hallazgos radiográficos típicos del SDR son un patrón reticulonodular uniforme con aspecto de "vidrio esmerilado", acompañado por broncograma aéreo y disminución del volumen pulmonar. El patrón radiográfico es variable y puede no reflejar el grado de compromiso respiratorio (5,6). Cuando la enfermedad es muy severa, en las radiografías

se encuentran los pulmones blancos (secundario a edema, atelectasia y hemorragia alveolar).

En los gases arteriales se encuentra acidosis respiratoria e hipoxemia. La definición de la Vermont Oxford Neonatal requiere que adicionalmente se presente: $\text{PaO}_2 < 50$ mm Hg sin oxígeno suplementario, cianosis central o necesidad de oxígeno para mantener $\text{PaO}_2 > 50$ mm (7).

5.1.2.1.6 Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No se encontró evidencia de ensayos clínicos, ni estudios observacionales que evalúen las pruebas diagnósticas de SDR y la decisión de iniciar tratamiento. Sin embargo, con base a la definición de SDR y de decisión de intervención utilizada en los diferentes ensayos clínicos que se evaluaron en la realización de esta guía, en la práctica clínica y con el consenso de expertos, se hace la recomendación.

5.1.2.1.7 Requisitos estructurales

Para esta recomendación solo se requiere de personal entrenado en los hallazgos clínicos que se presentan en el SDR del recién nacido. Podría ser aplicable en cualquier nivel de atención, pero en aquellos recién nacidos que se necesite intervención se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal con disponibilidad de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica, así como del suministro de surfactante. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado y con monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.2.1.8 Consideraciones de beneficios y riesgos

Es superior el beneficio de hacer un diagnóstico oportuno para definir iniciar tratamiento de forma precoz en los casos de SDR sobre los riesgos que se pueden correr al hacer un diagnóstico falso positivo.

5.1.2.1.9 Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

En la socialización con los padres ellos refieren que si se requieren exámenes para definir el diagnóstico se deben hacer, pero que si estos no son necesarios para definir un tratamiento entonces no realizarlos.

5.1.2.1.10 Implicaciones sobre los recursos

Para esta recomendación se cuenta con los recursos necesarios en el nivel I, II y III de atención, en los cuales se puede hacer el diagnóstico de SDR en el recién nacido.

5.1.2.1.11 Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de tres años o antes, si se encuentra disponible nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

5.1.2.1.12 Recomendaciones para investigación

Estudios de pruebas diagnósticas que permitan evaluar las propiedades de la radiografía de tórax y gases sanguíneos en el diagnóstico de SDR y decisión de definir el inicio de tratamiento.

5.1.2.1.13 Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.1.3 Tratamiento

5.1.3.1 Pregunta 6

5.1.4.1.1. Pregunta 6a

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

5.1.4.1.2. Pregunta 6 b.

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

5.1.4.1.3. Respuesta basada en evidencia

Se encontró evidencia que sugiere que el uso profiláctico de surfactante disminuye de forma significativa el riesgo de neumotórax, mortalidad neonatal y enfisema pulmonar.

Se encontró evidencia de estudios recientes que reflejan la práctica actual respecto al uso de corticoides prenatales y la estabilización del RN al nacer con CPAP nasal, la evidencia muestra que la administración de surfactante profiláctico no presenta una ventaja adicional comparada con el tratamiento selectivo de rescate temprano después de un corto periodo de estabilización temprana con CPAP, en la prevención de la DBP y muerte.

5.1.4.1.4. Recomendación:

6.1. En los recién nacidos pretérmino menores de 1000 gramos y/o < de 28 semanas de gestación que no han recibido corticoides prenatales y que son estabilizados tempranamente (desde sala de partos) con CPAP, se recomienda NO administrar surfactante pulmonar profiláctico.

Recomendación fuerte en contra de la intervención (uso profiláctico de surfactante pulmonar)

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

6.2. Se recomienda aplicar surfactante pulmonar luego del inicio de los síntomas de dificultad respiratoria como rescate temprano (primeras 2 horas de vida).

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.1.4.1.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra o neonatólogo en el manejo del RN prematuro con riesgo de presentar SDR o que presenta síntomas iniciales. Estas recomendaciones también son de utilidad para la formulación de políticas y protocolos de manejo institucional en unidades de recién nacidos que atienden prematuros.

5.1.4.1.6. Fundamentación

El surfactante pulmonar es un complejo lipídico y proteico que estabiliza las unidades respiratorias (alveolos) encargadas del intercambio gaseoso, reduce la tensión superficial dentro del alveolo, evitando el colapso durante la espiración (8). Está compuesto por fosfolípidos (80 %), lípidos neutros (principalmente colesterol 8-10 %) y proteínas (10-12 %, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). Las SP-A y SP-D son hidrofílicas y juegan un rol en la defensa de patógenos inhalados, también regulan la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial. Las SP-B, SP-C son hidrofóbicas, la SP-B promueve la absorción de los fosfolípidos e induce su inserción dentro de la monocapa y la SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar.

La terapia con surfactante exógeno ha sido el pilar del tratamiento del SDR, ha revolucionado el cuidado respiratorio en las últimas dos décadas. Adecuada ventilación y oxigenación debe ser establecida tan pronto como sea posible después de su aplicación. Los efectos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

La administración de surfactante se hace profiláctico antes de la aparición de los síntomas (antes de los 15 minutos de vida) o de rescate (entre 1,5 y 7,5 horas) (9). Si no se aplica de forma profiláctica, la primera dosis debe ser aplicada lo más rápido posible.

Las fugas de aire o neumotórax se presentan en los RN prematuros con SDR, la terapia con surfactante ha disminuido notoriamente la incidencia de las mismas (10).

La DBP es una enfermedad multifactorial, se presenta principalmente en pacientes con factores de riesgo como la inmadurez pulmonar, la hiperoxia, el baro-volutrauma, la inflamación secundaria a la infección y, recientemente, se ha descrito que la susceptibilidad genética puede ser otro factor (11,12). En las últimas décadas, con la introducción del uso de corticoides antenatales, surfactante pulmonar exógeno y de nuevos modos de asistencia ventilatoria mecánica; junto con estrategias ventilatorias más conservadoras o gentiles, ha habido un aumento en la supervivencia de RNPT de menor peso (< 1000 g) y edad gestacional (<28 sem). A pesar de esto, la incidencia de la DBP no ha disminuido, ya que la prematuridad es quizás el principal factor asociado a su desarrollo (13).

5.1.4.1.7. Resumen de hallazgos

Para la pregunta a, se encontró una revisión sistemática de la literatura RSL (14), en la cual se comparaba la administración profiláctica de surfactante sintético versus aire ambiente o inyección intratraqueal de solución salina en recién nacidos prematuros con o sin evidencia de deficiencia de surfactante entre los 500-1350 gramos.

Es una revisión sistemática de literatura de experimentos clínicos aleatorios. Con bajo riesgo de sesgo. Actualizada por última vez en 2010 por los mismos autores sin cambiar conclusiones.

Los desenlaces primarios fueron: mortalidad neonatal, (< 28 días de vida) por cualquier causa, mortalidad antes del alta, displasia broncopulmonar (oxígeno suplementario a los

28-30 días de vida), enfermedad pulmonar crónica (uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual), displasia broncopulmonar o muerte a los 28-30 días de edad y enfermedad crónica pulmonar o muerte (uso de oxígeno suplementario o muerte a las 36 semanas de edad posmenstrual). Otros desenlaces evaluados: Neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente, sepsis bacteriana, sepsis fúngica, enterocolitis necrozante, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, re-hospitalización, parálisis cerebral, trastornos en el neurodesarrollo.

Se seleccionaron siete ensayos clínicos en la RSL. El metanálisis sugiere que el uso profiláctico de surfactante libre de proteína disminuye de forma significativa el riesgo de neumotórax, mortalidad neonatal y enfisema pulmonar. No hubo impacto en la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrozante, displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro. No obstante el uso profiláctico de surfactante pulmonar pudiera inducir un aumento en el ductus arterioso persistente y en la hemorragia pulmonar.

Para la pregunta b, se encontró una RSL en Cochrane (15), en la cual se evaluó la aplicación de surfactante profiláctico versus de rescate definidas así: administración profiláctica de surfactante (estrategia que requería intubación y administración de un bolo de surfactante inmediatamente después del nacimiento ya fuera después de primera respiración o luego de leve reanimación).

Surfactante selectivo definido como administración de surfactante una vez el recién nacido tuviera signos de SDR (terapia de rescate). Recién nacidos prematuros con o sin evidencia de síndrome de dificultad respiratoria.

Los desenlaces primarios fueron: mortalidad neonatal, (< 28 días de vida) por cualquier causa, mortalidad antes del alta, displasia broncopulmonar (oxígeno suplementario a los 28-30 días de vida), enfermedad pulmonar crónica (uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual), displasia broncopulmonar o muerte a los 28-30 días de edad y enfermedad crónica pulmonar o muerte (uso de oxígeno suplementario o muerte a las 36 semanas de edad posmenstrual). Otros desenlaces evaluados: fugas aéreas (neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y neumomediastino), hemorragia pulmonar, ductus arterioso persistente (tratado con inhibidor de ciclo-oxigenasa o cirugía), sepsis bacteriana, sepsis fúngica, enterocolitis necrotizante (estadio ≥ 2), hemorragia intraventricular (grado III-IV), leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro (todos los estados y severidad), parálisis cerebral, trastornos en el neurodesarrollo a los dos años de edad corregida (rango entre 18 y 28 meses).

Se seleccionaron once estudios, nueve de ellos sin uso rutinario de CPAP en el grupo de surfactante de rescate. En los estudios realizados en los años 90, antes del uso diseminado de corticoides prenatales y CPAP nasal precoz, la administración de surfactante profiláctico en los RNPT en riesgo de SDR comparado con el uso de rescate en RNPT con SDR establecido, demostró mejoría en los desenlaces clínicos, principalmente disminución en el riesgo de neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y mortalidad. Sin embargo, en los estudios recientes, en los cuales se refleja la práctica actual de utilización de corticoides prenatales y la estabilización al nacimiento con CPAP nasal, no muestran esas

diferencias y, por el contrario, muestran menos riesgo de DBP o muerte cuando se utiliza el surfactante de rescate, luego de estabilización en CPAP temprano. Se deben tener en cuenta los sesgos de los estudios incluidos en los que se encontraron riesgos basales diferentes en las poblaciones estudiadas y lo que los expertos consideran como profilaxis es diferente a la considerada por los estudios.

5.1.4.1.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La evidencia existente acerca del efecto del uso profiláctico de surfactante sobre los desenlaces críticos: muerte neonatal, displasia broncopulmonar, neumotórax y enfisema pulmonar es de baja calidad por el riesgo de sesgo en los estudios que la reportan por considerar poblaciones con riesgos basales diferentes. Adicionalmente lo que los expertos definen como profilaxis (antes de que se presente el SDR) es diferente al tipo de profilaxis usada en los estudios de la RSL.

Hay evidencia de moderada calidad del efecto de surfactante profiláctico para la prevención de desenlaces críticos como mortalidad neonatal, neumotórax y enfisema pulmonar intersticial.

En la práctica actual la evidencia muestra que la administración de surfactante profiláctico no da una ventaja adicional comparada con el tratamiento selectivo de rescate temprano después de un corto periodo de estabilización temprana con CPAP, en la prevención de la DBP y muerte.

5.1.4.1.9. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica, así como del suministro de surfactante. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado y de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.1.10. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de recibir surfactante profiláctico se relacionan con su aplicación en recién nacidos con riesgo de presentar SDR, evita que se presenten los síntomas, sin embargo se le aplicaría a neonatos que no lo requerirían con implicaciones en los costos y los riesgos de exponer a un recién nacido a un medicamento con efectos secundarios como son la hemorragia pulmonar, la necesidad de intubación endotraqueal para su aplicación con los efectos hemodinámicos inherentes al procedimiento y el riesgo potencial de efectos inmunológicos en el caso de los surfactantes de origen animal.

5.1.4.1.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren esperar la aparición de sintomatología antes de la aplicación del Surfactante, ya que si se aplica el surfactante profiláctico, muchos de los recién nacidos no van a presentar SDR y sin necesidad se les habría realizado un procedimiento con los riesgos que implica.

5.1.4.1.12. Implicaciones sobre los recursos

Las unidades de cuidado intensivo neonatal cuentan con los recursos para la administración de Surfactante, el cual es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.1.4.1.13. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor de 3 años o antes, por si se encuentra disponible nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

5.1.4.1.14. Recomendaciones para investigación

Se requiere evaluar la administración profiláctica versus el rescate con surfactantes sintéticos.

5.1.4.1.15. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros de menos de 1000 g al nacer con CPAP que reciben surfactante profiláctico (idealmente 0)

5.1.4.2. **Pregunta 7.**

5.1.4.2.1. Pregunta

¿En RNPT la profilaxis con CPAP más surfactante disminuye la incidencia de SDR, comparado con el uso de CPAP solo?

5.1.4.2.2. Respuesta basada en evidencia

Se encontró evidencia de que el uso de CPAP nasal temprano mostró reducción en el número de RNPT que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante pulmonar. No existieron diferencias entre el uso de CPAP más surfactante comparado con CPAP solo sobre los desenlaces críticos.

5.1.4.2.3. Recomendación:

7. El uso profiláctico de CPAP solo, es equivalente en efectividad al de CPAP más surfactante pulmonar en recién nacidos menores de 30 semanas de gestación con alto riesgo de desarrollar SDR. Dado que la adición de surfactante pulmonar no añade efectividad, se recomienda el uso de CPAP solo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.1.4.2.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al médico general, al pediatra o neonatólogo en el manejo del RN prematuro con riesgo de presentar SDR. Estas recomendaciones también son de utilidad para la formulación de políticas y protocolos de manejo institucionales en unidades de recién nacidos que atienden prematuros.

5.1.4.2.5. Fundamentación

El surfactante pulmonar es crucial en el manejo temprano del SDR, y su administración en las primeras horas después del nacimiento está asociada con una reducción de la morbilidad debida al SDR (15). Sin embargo, aún se discute cuál es el momento más apropiado para administrar el surfactante: al inicio de los primeros síntomas de dificultad respiratoria (surfactante temprano), en forma profiláctica a todo recién nacido prematuro que se considere en riesgo de SDR (surfactante profiláctico), o como terapia una vez se ha establecido el SDR (surfactante tardío, de rescate o de tratamiento). Si bien las administraciones profiláctica y temprana han mostrado reducir el riesgo de neumotórax, de enfisema pulmonar intersticial, de enfermedad pulmonar crónica y de mortalidad

neonatal en comparación con el uso tardío de surfactante que se inicia como tratamiento del SDR ya establecido (16-18), el alto costo de la estrategia profiláctica para los sistemas de salud puede limitar su adopción en países de bajos ingresos.

La introducción de la presión positiva continua de la vía aérea o CPAP en 1971, mejoró el tratamiento del SDR (19). Con la aplicación temprana de CPAP bien sea con *prongs nasales* o máscara puede retardarse o detenerse la presentación del SDR, demorando o evitando la necesidad de ventilación mecánica (20).

El uso de CPAP tiene varios efectos: aumento de la capacidad residual funcional (CRF), estabilidad de la vía aérea superior, reducción de la apnea obstructiva, estabilización de la pared torácica y la reducción de su distorsión. Adicionalmente se ha descrito su utilidad al promover la liberación del surfactante y disminuir su consumo. Sin embargo, con una presión excesiva se ha asociado a una mayor incidencia de fugas. La estabilización de pacientes menores de 30 semanas con CPAP nasal y posteriormente, tratamiento de rescate con surfactante mejoran significativamente la oxigenación y reducen la necesidad posterior de ventilación mecánica (21).

El recién nacido con SDR frecuentemente requiere de soporte ventilatorio para tratar la hipoxemia y la hipercapnia asociadas con el SDR, por lo que se han estudiado varias estrategias de ventilación mecánica, así como estrategias basadas en técnicas de soporte no invasivas para minimizar los riesgos de daño del parénquima pulmonar, el trauma asociado al ventilador (neumotórax, neumomediastino, enfisema intersticial) y la toxicidad por oxígeno (16). La aplicación del CPAP nasal como estrategia de soporte no invasiva se ha descrito como un sistema simple y poco costoso, que ha mostrado ser efectivo en el manejo del SDR no complicado (22). Debido a sus potenciales beneficios, esta es una alternativa muy atractiva para la profilaxis del SDR en los recién nacidos prematuros.

5.1.4.2.6. Resumen de la información disponible

En la búsqueda de la evidencia se encontraron dos ensayos clínicos. El primero (23) es un experimento clínico aleatorio de tres ramas con asignación aleatoria en RNPT entre 26 y 30 semanas cumplidas, realizado por la Vermont Oxford Network entre septiembre de 2003 y marzo de 2009. Las intervenciones evaluadas fueron:

1. Surfactante profiláctico (SP): RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante y luego fueron estabilizados en ventilación mecánica por al menos seis horas después de las cuales eran extubados y pasados a CPAP.

2. Intubación-surfactante-extubación (ISPE): los RNP fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante. Los RNP que requerían una $FiO_2 < 0,6$ sin signos de estrés respiratorio o apnea fueron extubados y puestos en CPAP nasal dentro de los 15 a 30 minutos después de la aplicación del surfactante.

3. CPAP nasal (CPAP): los RN fueron puestos en CPAP nasal dentro de los primeros 15 minutos de vida e intubados únicamente si cumplían criterios de estrés respiratorio ($pCO_2 > 65$ mmHg; necesidad de $FiO_2 > 0,40$ para mantener una SaO_2 entre 86-94 %) o apnea. Al

comparar las estrategias CPAP con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en los desenlaces neumotórax, hemorragia pulmonar, o en el desenlace combinado "muerte o DBP".

El desenlace primario evaluado fue muerte y DBP, los desenlaces secundarios: Neumotórax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular y sepsis.

En total ingresaron 301 RNPT de 26 0/7-27 6/7 semanas de gestación y 347 de 28 0/7-29 6/7 semanas de gestación. Al comparar las estrategias CPAP con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en los desenlaces neumotórax, hemorragia pulmonar, o en el desenlace combinado "muerte o DBP".

El uso de CPAP nasal temprano sí mostró reducción del número de recién nacidos pretérmino (RNPT) que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante.

El segundo (24) es un experimento clínico abierto multicéntrico. Asignación aleatoria por central telefónica en bloques. Estratificación por edad gestacional entre las 25-26 semanas y entre las 27-28 semanas. El desenlace primario evaluado fue la necesidad de ventilación mecánica en los primeros cinco días de vida. Se llegaba al desenlace primario si el RN no había podido ser extubado en la primera hora luego de la administración de surfactante o si llenaba criterios de fracaso de nCPAP luego de la extubación ($FiO_2 > 0,4$ en CPAP para mantener una saturación de oxígeno de 85-92 % por lo menos por 30 minutos, apnea definida como > 4 episodios por hora o que requiriera ventilación con presión positiva, acidosis respiratoria definida como $PCO_2 > 65$ mm Hg (8.5 kPa) y $pH < 7,2$. Los desenlaces secundarios: muerte, supervivencia con oxígeno o en soporte respiratorio a los 28 días de vida o edad gestacional de 36 semanas de gestación, displasia broncopulmonar, fugas, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, PDA, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular, sepsis, duración de la hospitalización, duración total de la ventilación mecánica y uso de esteroides antenatales. A los recién nacidos con edad gestacional entre las 25 y las 28 6/7 semanas se les administró surfactante profiláctico (Poractant alfa 200 mg/kg) seguido de nCPAP versus nCPAP (con surfactante de rescate selectivo según la evolución). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de ventilación mecánica en los primeros cinco días entre el grupo de surfactante profiláctico seguido de nCPAP (31.4 %) vs nCPAP solo (33 %) ($RR=0.95$ 95 %CI (0.64-1.41). No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces secundarios evaluados. (Intervalos de confianza muy amplios para el desenlace de neumotórax y hemorragia pulmonar y enfisema pulmonar intersticial.)

5.1.4.2.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En la evidencia evaluada el uso de CPAP nasal temprano mostró reducción del número de RNPT que fueron intubados y requirieron ventilación mecánica y surfactante. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el uso de CPAP + surfactante comparado con CPAP solo sobre los desenlaces críticos de neumotórax, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular y en el desenlace combinado "muerte o DBP". La calidad de la evidencia es alta con poco riesgo de sesgo en los estudios evaluados.

Adicional a la evidencia clínica, se planteó un análisis económico que complementará la recomendación. El objetivo del estudio fue determinar, desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, la relación de costo-efectividad de dos alternativas de profilaxis del Síndrome de Dificultad Respiratoria (CPAPn y CPAPn + surfactante) en recién nacidos prematuros con edad gestacional al nacer entre 27 y 31 semanas, comparadas con la estrategia usual que no incluye profilaxis. Para esta evaluación *de novo* se planteó un árbol de decisiones que simula la evolución de recién nacidos prematuros de 27 a 31 semanas de gestación que pueden recibir o no alguna estrategia de profilaxis, y que pueden presentar Síndrome de Dificultad Respiratoria y otros desenlaces como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o muerte.

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

Los resultados del estudio indican que la estrategia de CPAPn es una alternativa altamente costo efectiva, e incluso dominante en la mayoría de escenarios, en comparación con la estrategia de no profilaxis y con la estrategia de CPAPn + surfactante. En el caso base, la profilaxis con CPAPn implica unos costos esperados de \$3 145 439 por paciente y se esperan cuatro muertes por 1000 nacidos vivos, mientras con las alternativas de CPAPn + surfactante y no profilaxis los costos ascienden a \$3 433 427 y \$5 106 179 y se presentan 7 y 9 muertes por 1000 nacidos vivos respectivamente. En el análisis de sensibilidad probabilístico se encuentra que con una disposición a pagar por muerte evitada superior a 20 millones de pesos, la probabilidad de que la profilaxis con CPAPn sea costo efectiva es del 90 %. La estrategia de no profilaxis siempre se encuentra dominada por las dos estrategias de profilaxis, tanto en el caso base como en los análisis de sensibilidad.

5.1.4.2.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica, así como del suministro de surfactante. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.2.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de recibir CPAP profiláctico, con o sin surfactante antes del inicio del SDR es facilitar el reclutamiento alveolar, favorecer la salida del líquido alveolar como parte de la adaptación al nacimiento, así como de la liberación de surfactante. Los riesgos son la posibilidad de presentar neumotórax secundario a recibir una presión positiva continua, así como de trauma nasal directo por los *prongs*.

5.1.4.2.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres refirieron que como los resultados en los recién nacidos son similares con la aplicación del CPAPn solo y el CPAPn más surfactante, ellos prefieren la estrategia menos

invasiva, o sea en la que no hay que realizar intubación en el recién nacido para la aplicación del surfactante, por los riesgos inherentes a esta.

5.1.4.2.11. Implicaciones sobre los recursos

Las unidades de cuidado intensivo neonatal deben contar con los equipos necesarios para la aplicación del CPAP y administración de surfactante, el cual es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.1.4.2.12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por si hay nueva evidencia disponible que conteste esta pregunta clínica.

5.1.4.2.13. Recomendaciones para investigación

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

5.1.4.2.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RNPT de menores de 31 semanas que reciben CPAPn profiláctico. Porcentaje de estos recién nacidos que no requiere surfactante y ventilación de rescate.

5.1.4.3. **Pregunta 8.**

5.1.4.3.1. Pregunta

¿En RNPT con SDR, el uso de surfactante pulmonar disminuye la severidad del SDR comparado con el uso de CPAP?

5.1.4.3.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontraron estudios que comparen directamente la aplicación individual de surfactante con el uso de CPAP nasal para el tratamiento del SDR.

Se encontró evidencia que apoya la aplicación temprana de surfactante (ante la aparición de los primeros síntomas de síndrome de dificultad respiratoria) seguido de extubación a CPAP nasal en el tratamiento del RNP, con el fin de disminuir la frecuencia de desenlaces importantes como necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de dosis adicionales de surfactante pulmonar o necesidad de surfactante pulmonar de rescate y la incidencia de neumotórax u otros síndromes de escape de aire.

5.1.4.3.3. Recomendación

8. En el manejo del recién nacido prematuro que presenta signos de síndrome de dificultad respiratoria, se recomienda la estabilización con CPAP nasal, seguida de la administración temprana de surfactante y extubación a CPAP nasal.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.1.4.3.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en el manejo del RN prematuro con SDR. Estas recomendaciones también son de utilidad para la formulación de políticas y protocolos de manejo institucionales en unidades de recién nacidos que atienden prematuros.

5.1.4.3.5. Fundamentación

Entre los trastornos respiratorios más frecuentes en el recién nacido (RN) está el Síndrome de Dificultad Respiratoria, también conocido como enfermedad de membrana hialina, cuya incidencia y gravedad aumentan al disminuir la edad gestacional. En RN prematuros, menores de 32 semanas de gestación, se han reportado incidencias de 40 a 50 %.

La introducción de nuevas intervenciones terapéuticas como el uso de corticoesteroides prenatales para inducir la maduración pulmonar fetal, la terapia de reemplazo con aplicación de surfactante pulmonar, el desarrollo de sistemas de ventilación hacia modos de soporte menos agresivos para minimizar el daño del pulmón inmaduro, ha resultado en mejoría significativa de las tasas de morbilidad y mortalidad neonatal, así como en la frecuencia de secuelas incapacitantes para los niños a largo plazo.

Los efectos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación. Con el uso del CPAP se espera un aumento de la Capacidad Residual Funcional (CRF), estabilidad de la vía aérea superior, reducción de la apnea obstructiva, estabilización de la pared torácica y la reducción de su distorsión. Adicionalmente se ha descrito su utilidad al promover la liberación del surfactante y disminuir su consumo. Sin embargo, con una presión excesiva se ha asociado a una mayor incidencia de fugas. La estabilización de pacientes menores de 30 semanas con CPAP nasal y posteriormente, tratamiento de rescate con surfactante mejoran significativamente la oxigenación y reducen la necesidad posterior de ventilación mecánica (21).

Existe controversia actualmente sobre si los resultados obtenidos con la aplicación de CPAP nasal al RN prematuro con SDR pueden ser igualmente benéficos que los ya conocidos con el uso temprano de surfactante pulmonar, al permitir un mayor reclutamiento de los alveolos pulmonares que favorecen el intercambio gaseoso.

La revisión y graduación de la evidencia científica sobre este aspecto, permitirá generar una recomendación que ayude al clínico en la toma de decisiones y haga uso racional de los recursos de salud, mientras se mantiene el cuidado del RN prematuro en los más altos estándares de atención.

5.1.4.3.6. Resumen de hallazgos

Se encontraron dos ensayos clínicos controlados, el primero (25), se realizó en neonatos entre 29 y 35 semanas de edad gestacional con SDR por criterio clínico y radiológico que requerían oxígeno suplementario por cámara cefálica o CPAP nasal. Los RNPT fueron incluidos entre los 30 min y 72 horas de vida, lo más temprano posible en el curso del SDR. Los asignados por aleatorización a surfactante + CPAP nasal, fueron intubados para la aplicación del surfactante (100 mg/kg de surfactante) aplicado en cuatro alícuotas seguidas de tres a cinco minutos de ventilación manual y puestos luego en CPAP nasal. Los RNPT asignados al grupo control (CPAP nasal) si ya estaban en CPAPn se mantuvieron en CPAPn y los que no, fueron colocados a CPAPn luego de la aleatorización, estos niños no fueron intubados ni recibieron placebo. En ambos grupos el CPAP nasal utilizó *prongs nasales* de 1 a 1,5 cm de longitud y cualquiera de dos sistemas de CPAP (utilizando el ventilador

(Newporte Breeze o VIP Bird) o por un sistema de demanda de flujo (Aladdin)). Se utilizó una presión de 6 cm de agua en los que utilizaban ventilador y 4 cm de agua en los otros, con un flujo de 8 l/minutos en ambos. La necesidad de ventilación mecánica fue del 70 % en el grupo de CPAPn y 50 % en el grupo de surfactante ($p=0,04$). En este grupo los RNPT requirieron menor FiO_2 en las primeras cinco horas de vida en comparación con el grupo control. No hubo diferencias en el tiempo de ventilación requerida en cada grupo. Los sujetos del grupo control tuvieron mayor riesgo de requerir surfactante adicional. No se encontraron diferencias en la incidencia de neumotórax, muerte o DBP, así como tampoco en la duración del tratamiento con oxígeno y longitud de la estancia.

El segundo estudio (26), fue realizado en recién nacidos prematuros entre 27 y 31 6/7 semanas de gestación con evidencia de dificultad respiratoria, que eran tratados con oxígeno suplementario dentro de su primera hora de vida. Todos los recién nacidos que presentaban SDR y requerimientos de oxígeno recibieron CPAP nasal con una presión de 6 cm de H₂O (CPAP de burbuja), luego fueron asignados aleatoriamente a recibir surfactante o continuar con CPAP. Se utilizó surfactante bovino, 100 mg/kg. El desenlace principal fue la necesidad de ventilación mecánica. Se encontró menos necesidad de ventilación mecánica en el grupo de intervención, comparado con el grupo de control (26 versus 39), no hubo diferencias en la mortalidad. El neumotórax y Enfisema Pulmonar Intersticial (EPI) fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de intervención (2 % versus 9 %). La enfermedad pulmonar crónica también fue menos frecuente en este grupo (49 % versus 59 %), pero no estadísticamente significativa.

5.1.4.3.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No se encontraron estudios que comparen directamente la aplicación de surfactante solo, con la aplicación de CPAP nasal solo en el tratamiento del SDR. Los estudios encontrados han usado, en ambos grupos de estudio, el CPAP nasal; los RNP tratados con surfactante temprano han sido puestos en CPAP nasal una vez terminada la administración de surfactante y los RNP en el grupo de control han recibido CPAP nasal temprano. La evidencia es indirecta.

Existe evidencia de alta calidad que soporta la aplicación temprana de surfactante (ante la aparición de los primeros síntomas de Síndrome de Dificultad Respiratoria) seguido de extubación a CPAP nasal en el tratamiento del RNP, para reducir la frecuencia de desenlaces importantes como necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de dosis adicionales de surfactante pulmonar o necesidad de surfactante pulmonar de rescate y la incidencia de neumotórax u otros síndromes de escape de aire. Igualmente existe evidencia de moderada calidad que muestra una tendencia a reducir la incidencia de enfermedad pulmonar crónica o la displasia broncopulmonar cuando se aplica surfactante pulmonar seguido de CPAP nasal en comparación con el CPAP solo.

5.1.4.3.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica, así como del suministro de surfactante. Deben contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.3.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la aplicación de surfactante en el tratamiento del SDR son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO₂ de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar.

5.1.4.3.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren la aplicación de surfactante solo cuando sea necesaria, y están de acuerdo con la estabilización previa con el CPAPn.

5.1.4.3.11. Implicaciones sobre los recursos

Las unidades de cuidado intensivo neonatal deben contar con los equipos necesarios para la aplicación del CPAP y la administración de surfactante, el cual es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.1.4.3.12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por si se encuentra disponible nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

5.1.4.3.13. Recomendaciones para investigación

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

5.1.4.3.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de prematuros con SDR y en manejo con CPAP nasal que reciben al menos una dosis de surfactante.

5.1.4.4. **Pregunta 9.**

5.1.4.4.1. Pregunta

¿En RNPT con SDR, la aplicación de surfactante de rescate temprano disminuye la severidad del SDR comparado con la aplicación del surfactante de rescate tardío?

5.1.4.4.2. Respuesta basada en la evidencia

Se encontró evidencia que sugiere que el uso temprano de surfactante en recién nacidos con dificultad respiratoria disminuye la severidad del SDR.

5.1.4.4.3. Recomendación:

9. Se recomienda la aplicación temprana de surfactante pulmonar en recién nacidos pretérmino que presenten signos de dificultad respiratoria, independiente del tipo de soporte ventilatorio que estén recibiendo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.1.4.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en el manejo del RN prematuro con SDR en definir el tiempo óptimo de aplicación de surfactante.

5.1.4.5. Fundamentación

Los beneficios clínicos obtenidos con la terapia de reemplazo con surfactante son indiscutibles. Un número significativo de estudios clínicos han establecido que el tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) en el Recién Nacido Prematuro (RNP) con surfactante pulmonar reduce la mortalidad, la morbilidad y las complicaciones pulmonares en el periodo neonatal. Si bien los primeros estudios compararon el tratamiento con surfactante versus placebo, luego se iniciaron los estudios para determinar qué tipo de surfactante es más apropiado para ser usado en los neonatos, o cuál de las estrategias de aplicación del surfactante se asocia a mejores desenlaces clínicos. Entre las diferentes estrategias de aplicación del surfactante estudiadas, se ha debatido sobre cuál es el momento más apropiado para aplicar el surfactante, si la aplicación profiláctica o de rescate, y si es mejor que este sea temprano o tardío.

La administración de surfactante se hace profiláctico antes de la aparición de los síntomas (antes de los 15 minutos de vida) o de rescate (entre 1,5 y 7,5 horas) (9). Si no se aplica de forma profiláctica, la primera dosis debe ser aplicada lo más rápido posible.

En 2001 el metanálisis de experimentos clínicos publicado por el grupo Cochrane Neonatal (9), mostró que el surfactante profiláctico (aplicado a todos los recién nacidos prematuros independientemente de su estatus respiratorio) se asociaba a menor morbilidad y menor mortalidad neonatal entre otros desenlaces favorables. Sin embargo, el alto costo asociado a la estrategia profiláctica que implica tratar todos los RNP, hace que su adopción no sea posible en muchos escenarios y especialmente en los países de bajos y medianos ingresos como Colombia, esta es una estrategia poco factible para ser adoptada en la práctica de rutina de muchas localidades. Varios estudios han evaluado la estrategia de aplicación de rescate "temprana" del surfactante, en comparación de la estrategia de tratamiento de rescate tardío. Estas estrategias tienen la ventaja sobre la profilaxis de tratar una población más seleccionada de pacientes lo que implica un ahorro en los costos de salud. Sin embargo existe controversia en cuanto a los beneficios clínicos que se obtienen con una o con otra de estas estrategias.

Dada la importancia clínica que tiene para los pacientes la terapia de reemplazo con surfactante y la relevancia de adoptar la estrategia más eficiente desde el punto de vista de la administración de los recursos de salud del país, se hace necesario evaluar la evidencia sobre efectividad y seguridad de las alternativas de aplicación de surfactante mencionadas en el tratamiento del RNP con SDR, con el fin de proveer el mejor cuidado de salud basado en la evidencia a la población neonatal.

5.1.4.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane, actualizada sin cambio en las conclusiones en el 2009 (27). El objetivo era comparar el efecto del surfactante selectivo temprano versus el tardío en recién nacidos prematuros con signos de SDR que requieren intubación y ventilación asistida durante las primeras dos horas de vida. Adicionalmente se hizo un análisis de subgrupos de los estudios que administraron

surfactante natural y sintético. Los desenlaces clínicos incluían neumotórax, DAP, enfisema pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrotizante, ROP, HIV, DBP, enfermedad pulmonar crónica o muerte. Adicionalmente se analizó el número promedio de dosis de surfactante. Se incluyeron cuatro ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria. Dos utilizaron surfactante sintético (exosurf) y dos surfactante natural. El metanálisis encontró riesgo relativo de neumotórax (RR 0,7; IC del 95 % 0,59-0,82), enfisema pulmonar intersticial (RR 0,63; IC del 95 % 0,43-0,93) en aquellos que recibieron surfactante de rescate selectivo temprano. Adicionalmente una disminución del riesgo de mortalidad (RR 0,87; IC del 95 % 0,77-0,99), enfermedad pulmonar crónica (RR 0,7; IC del 95 % 0,55-0,88), no hubo diferencias en otras complicaciones del SDR o prematuridad. Los autores concluyen que la administración de surfactante de forma precoz reduce el riesgo de daño pulmonar relacionado con la ventilación mecánica, al disminuir la incidencia de neumotórax, enfisema pulmonar intersticial y enfermedad pulmonar crónica comparada con el tratamiento tardío, una vez el RNPT haya desarrollado el SDR. El metanálisis sugiere que a los RNPT con signos tempranos de dificultad respiratoria deben recibir surfactante tan temprano como sea posible.

5.1.4.4.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Existe evidencia de moderada calidad que soporta la administración temprana de surfactante para reducir la muerte neonatal, desenlace crítico en el manejo del RNP. Igualmente existe evidencia de moderada calidad que soporta su uso para reducir la incidencia de síndromes de escape de aire (neumotórax y enfisema pulmonar intersticial) considerados desenlaces importantes por estar asociados a mayor displasia broncopulmonar y secuelas pulmonares asociadas.

5.1.4.4.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.4.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de aplicación de surfactante de rescate temprano consisten en que se aplica cuando el RNPT presenta los primeros síntomas de SDR a diferencia de la aplicación ya cuando el SDR se ha establecido, con esta administración se han encontrado de forma oportuna mejores desenlaces respiratorios y menos mortalidad. Los riesgos que se presentan son los inherentes a la aplicación del surfactante como son la bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO₂ de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar.

5.1.4.4.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren la aplicación de surfactante solo cuando sea necesaria, pero de una forma temprana una vez exista deterioro en el recién nacido y haya indicación para su uso.

5.1.4.4.11. Implicaciones sobre los recursos

El surfactante es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.1.4.4.12. Vigencia de la recomendación

Se recomienda una revisión en un tiempo no mayor a tres años o antes, por si se encuentra disponible nueva evidencia que conteste esta pregunta clínica.

5.1.4.4.13. Recomendaciones para investigación

Realizar un estudio donde se compare la aplicación de surfactante de rescate temprano comparado con el rescate tardío en los neonatos que han sido estabilizados en CPAP nasal luego del inicio de SDR.

5.1.4.4.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RNPT con SDR que reciben surfactante de rescate temprano.

5.1.4.5. **Pregunta 10.**

5.1.4.5.1. Pregunta

¿En los RNPT con SDR, cuales son las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante?

5.1.4.5.2. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia directa que evalúe las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante. Sin embargo, hay evidencia indirecta que permite definir las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante según los requerimientos de oxígeno. Adicionalmente, la recomendación se apoya en las recomendaciones dadas por las academias Americana y Canadiense de Pediatría, así como por el Consenso Europeo del tratamiento del RNPT con SDR.

5.1.4.5.3. Recomendación:

10.A.1. Se recomienda aplicar la primera dosis de surfactante (terapéutico) en el RNPT menor de 1000 gr que haya requerido intubación durante la reanimación en sala de partos durante los primeros 15 minutos de vida, y que no haya recibido corticoides prenatales.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

10.A.2. Se recomienda la aplicación temprana de la primera dosis de surfactante durante las primeras dos horas de vida en RNPT con SDR y que requieran FiO2 > 0.3 a 0.4, y que no lo hayan recibido en sala de partos (no requirieron intubación para reanimación o no eran menores de 1000 g).

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

10.B. Se recomienda la aplicación de una segunda dosis de surfactante en RNPT que requieren $FiO_2 > 30\%$ y Presión media de la vía aérea (MAP) > 7 cm de agua.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

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

Nota: No se requiere radiografía de tórax ni gases arteriales para definir la aplicación de la primera ni de la segunda dosis de surfactante.

5.1.4.5.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de administrar surfactante en el manejo del RN prematuro con SDR.

5.1.4.5.5. Fundamentación

Los datos acerca de cuáles son las indicaciones y el tiempo óptimo de aplicación de dosis adicionales de surfactante son muy limitados. Se han definido arbitrariamente en los diferentes ensayos clínicos. En un estudio realizado con Kattwinkel y cols se comparó la eficacia de administrar dosis adicionales de surfactante natural en un umbral bajo ($FiO_2 > 0,30$ en los recién nacidos que requerían intubación) y alto ($FiO_2 > 0,40$ y presión media de la vía aérea > 7 cm de H_2O) de requerimientos de oxígeno por un mínimo de seis horas. No encontraron beneficios de retratar aquellos con bajo umbral, excepto en aquellos neonatos con un SDR complicado con evidencia de compromiso perinatal o sepsis (28).

La reducción de dosis innecesarias de surfactante representa un ahorro en los costos y una disminución en el número de complicaciones asociadas con la administración de surfactante.

5.1.4.5.6. Resumen de hallazgos

Se encontró un ensayo clínico controlado (28), realizado en recién nacidos < 30 semanas y 1500 g de peso al nacer, que hubieran recibido una dosis de surfactante (Infasur) como profilaxis o rescate. Se excluyeron pacientes con desórdenes respiratorios relacionados con malformaciones congénitas. Los grupos de intervención eran definidos como *bajo umbral*: se aplicaba la segunda dosis de surfactante cuando los requerimientos de oxígeno eran $\geq 0,30$, continuaban ventilados y habían pasado al menos seis horas de la primera dosis. Alto umbral: requerimientos $FiO_2 > 40\%$ más una presión media en la vía aérea > 7 cm de H_2O .

Se obtuvo el consentimiento antes de la primera dosis de surfactante y se hizo la asignación aleatoria cuando calificaban para aplicar la segunda dosis de forma ciega, se estratificó según la estrategia que habían recibido: profilaxis o rescate y si se había considerado que tenían un SDR complicado o no. Los pacientes eran seguidos hasta que habían recibido un total de cuatro dosis o 96 horas de vida. Se analizaron por intención de tratar.

Un total de 2484 pacientes recibieron una dosis, 1267 recibieron segunda dosis, 363 tenían SDR complicado, de ellos 177 en el grupo de bajo umbral y 172 en el de alto; 902 tenían SDR no complicado, 440 del grupo de bajo umbral y 426 del grupo de alto umbral. Los recién nacidos del grupo de alto umbral recibieron más oxígeno a las 72 horas de vida. No hubo diferencia en el número de RN que estaba en ventilación mecánica a las 72 horas

ni en los desenlaces respiratorios secundarios (requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica a los 28 días, oxígeno suplementario a las 36 semanas de EGC. Sin embargo, hubo una mayor mortalidad de forma significativa en los RN con SDR complicado que habían recibido segunda dosis de acuerdo a la estrategia de alto umbral.

5.1.4.5.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No existe evidencia experimental directa que evalúe las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante. Sin embargo, hay evidencia indirecta de ensayos clínicos cuyo objetivo es evaluar diferentes estrategias de manejo del SDR que han sido evaluados para la realización de esta guía que permiten definir las indicaciones de la primera y segunda dosis de surfactante (23,24). Se encontró un RCT (28) que evaluaba dos estrategias para definir administración de segunda dosis de surfactante según los requerimientos de oxígeno, una estrategia de bajo umbral ($\geq 0,30$, continuaban ventilados y habían pasado al menos seis horas de la primera dosis) y una de alto umbral (requerimientos de una $FiO_2 > 0,40$ mas una presión media en la vía aérea > 7 cm de H₂O). No hubo diferencia en el número de RN que estaba en ventilación mecánica a las 72 horas ni en los desenlaces respiratorios secundarios (requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica a los 28 días, oxígeno suplementario a las 36 semanas de EGC. Sin embargo, hubo una mayor mortalidad de forma significativa en los RN con SDR complicado (aquellos con sepsis) que habían recibido segunda dosis de acuerdo a la estrategia de alto umbral, por lo tanto recomiendan que se debe definir la aplicación de una segunda dosis de acuerdo a los criterios de bajo umbral, tal como lo recomiendan los productores de surfactante. Adicionalmente, la recomendación se soporta en las recomendaciones dadas por la Academia americana (29) y canadiense (30) de pediatría, así como por el Consenso Europeo del tratamiento del RNPT con SDR (31).

5.1.4.5.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.5.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los efectos beneficiosos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO₂ de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar.

5.1.4.5.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren la aplicación de surfactante cuando el grupo médico lo estime necesario, según la recomendación.

5.1.4.5.11. Implicaciones sobre los recursos

Las unidades de cuidado intensivo neonatal cuentan con los recursos para la administración de surfactante, el cual es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.1.4.5.12. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.5.13. Recomendaciones para investigación

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

5.1.4.5.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Proporción de RN prematuros con dificultad respiratoria y primera dosis de surfactante, con FIO₂ >30% y PMVA >7 cm de H₂O que reciben segunda dosis de surfactante

5.1.4.6. Preguntas 11 y 12.

5.1.4.6.1. Pregunta 11.

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Poractan comparado con la efectividad y seguridad del uso del surfactante natural Beractan en el SDR del recién nacido pretérmino?

5.1.4.6.2. Pregunta 12

¿Cuál es la efectividad de la aplicación de surfactante a dosis de 100 mg/kg comparado con una dosis de 200 mg/kg en recién nacidos pretermino con SDR con indicación de uso de surfactante?

5.1.4.6.3. Respuestas basadas en la evidencia (Preguntas 11 y 12)

No existe evidencia que muestre diferencias significativas entre el uso de Poractan vs. el uso de Beractan a dosis de 100 o 200 mg/Kg para prevenir desenlaces **críticos** como la mortalidad, la displasia broncopulmonar, las fugas, o la hemorragia pulmonar. Hay diferencias en parámetros fisiológicos que no se traducen en desenlaces críticos. El único estudio que sugiere diferencias en mortalidad está seriamente sesgado por reporte selectivo y no ajuste de pruebas por comparaciones múltiples.

5.1.4.6.4. Recomendación Preguntas 11 y 12

11. En el recién nacido con SDR que requieren tratamiento con surfactante se recomienda la aplicación de uno de los dos surfactantes naturales; Beractan o Poractan.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

12. Se recomienda administrar una dosis de 100 mg/kg de cualquiera de ellos.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.1.4.6.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de cuál surfactante aplicar y qué dosis como parte del tratamiento del RN prematuro con SDR.

5.1.4.6.6. Fundamentación

El surfactante pulmonar es un complejo lipídico y proteico que estabiliza las unidades respiratorias (alveolos) encargadas del intercambio gaseoso, reduce la tensión superficial dentro del alveolo, evitando el colapso durante la espiración (8). Está compuesto por fosfolípidos (80 %), lípidos neutros (principalmente colesterol 8-10 %) y proteínas (10-12 %, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). Las SP-A y SP-D son hidrofílicas y juegan un rol en la defensa de patógenos inhalados y regulan la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial. Las SP-B, SP-C son hidrofóbicas, la SP-B promueve la absorción de los fosfolípidos e induce su inserción dentro de la monocapa y la SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar. La SP-B es la única proteína de surfactante esencial para la vida. El surfactante es producido por las células epiteliales neumocitos tipo II en el alveolo.

Los surfactantes naturales disponibles son obtenidos de pulmones de bovino o cerdo. Beractant (Survanta), Calfactant (Infasurf), SF-R11 (Alveofact) y BLES provienen de pulmón de bovino y el Poractant (Curosurf) de pulmón de cerdo. Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A (32).

Se realizó un metanálisis con el objetivo de comparar la eficacia de un surfactante porcino (poractan alfa) con los bovinos de uso frecuente (beractan y calfactant). Ellos concluyen que hay evidencia de que dosis altas de poractan alfa pueden ser superiores en desenlaces a corto plazo, que comparadas con el beractan, cuando se usan como tratamiento del SDR, no concluyen nada sobre los efectos de estos dos cuando se utilizan profilácticamente.

5.1.4.6.7. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática de la literatura y metanálisis (33), cuya población eran recién nacidos pretérmino con riesgo de desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria o que tuvieran evidencia clínica o radiológica de SDR. El peso osciló en los diferentes estudios entre 700-2000 gramos y la edad gestacional entre las 24-35 semanas. Se realizó un análisis de subgrupos según las dosis de surfactante utilizadas.

Se compararon el Poractant alfa a dosis de 100 mg/kg con Beractant a dosis de 100 mg/kg y Poractant alfa a dosis de 200 mg/kg con Beractant a dosis de 100 mg/kg.

El desenlace primario evaluado en la RSL fue el de requerimiento de oxígeno a la edad gestacional de 36 semanas lo cual fue definido según los autores como Displasia Broncopulmonar o Enfermedad Pulmonar Crónica en los estudios. Otros desenlaces evaluados fueron: fugas (neumotórax/o enfisema pulmonar intersticial), hemorragia pulmonar (sangre rutilante en el tubo endotraqueal con deterioro rápido del estado clínico), presión media de la vía aérea (siglas en inglés: Mean Airway Pressure, MAP) definida como el valor de la mediana y su rango intercuartílico en las primeras seis horas, duración de la ventilación mecánica, fracción inspirada de oxígeno (valor de la mediana en

las primeras seis horas), duración del tratamiento con oxígeno suplementario y la necesidad de re-dosificación del surfactante.

Se incluyeron cinco ensayos clínicos y se descartaron dos: uno por corresponder a una fase de seguimiento de uno de los estudios incluidos y otro por su baja calidad metodológica. Sin embargo, se encontró alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos por diferencias en el riesgo basal de las poblaciones incluidas, falta de cegamiento de la intervención en todos los estudios, sólo en dos estudios hubo cegamiento de los evaluadores de los desenlaces; inclusión de un estudio abierto, reporte selectivo de los desenlaces; mucha heterogeneidad entre los estudios, laxitud en los protocolos descritos, baja precisión, desenlaces diferentes entre los estudios. Concretamente en el único estudio que muestra diferencia significativa en la disminución de la mortalidad con la dosis de 200 mg/kg de Poractant versus Beractant a 100 mg/kg existe un reporte selectivo de los desenlaces y no hay un ajuste estadístico por comparaciones múltiples. (OR 0,26 0,07-0,98) y hecho este ajuste, la diferencia no es estadísticamente significativa. (Valor de p ajustado por comparaciones múltiples $p=0,092$).

5.1.4.6.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En la evidencia evaluada se encontró alto riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática de Singh y colaboradores, 2011 (33) por diferencias en el riesgo basal de las poblaciones incluidas, falta de cegamiento de la intervención en todos los cinco estudios. Sólo en dos estudios hubo cegamiento de los evaluadores de los desenlaces y se incluyó un estudio abierto, además de que se encontró un reporte selectivo de los desenlaces; mucha heterogeneidad entre los estudios, laxitud en los protocolos descritos, baja precisión, y desenlaces diferentes entre los estudios. Concretamente en el único estudio que muestra diferencia significativa en la disminución de la mortalidad con la dosis de 200 mg/kg de Poractant versus Beractant a 100 mg/kg existe un reporte selectivo de los desenlaces y no hay un ajuste estadístico por comparaciones múltiples. (OR 0,26 0,07-0,98) y hecho este ajuste, la diferencia no es estadísticamente significativa (valor de p ajustado por comparaciones múltiples $p=0,092$). Por lo anterior, no existe evidencia de calidad que soporte diferencias significativas entre el uso de Poractan versus el uso de Beractan para prevenir desenlaces críticos como la mortalidad, la displasia broncopulmonar, las fugas, o la hemorragia pulmonar.

5.1.4.6.9. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.6.10. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los efectos beneficiosos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede

presentar hiperventilación con disminución del PCO₂ de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar. Los surfactantes naturales contienen proteínas de origen bovino y porcino y se ha interrogado los efectos inmunológicos que se pueden presentar con su uso, sin embargo a la fecha no hay cambios clínicos relacionados con estos.

5.1.4.6.11. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres están de acuerdo con la aplicación de cualquiera de los dos surfactantes naturales, no tienen preferencia por ninguno. En cuanto a la dosis, la que establezca el grupo médico tratante.

5.1.4.6.12. Implicaciones sobre los recursos

El surfactante natural es un medicamento incluido en el POS, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

5.1.4.6.13. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.6.14. Recomendaciones para investigación

Se requieren estudios en los que se comparen los diferentes tipos de surfactante pulmonar de origen animal, con mayor tamaño de muestra y calidad metodológica.

5.1.4.6.15. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.1.4.7. **Pregunta 13**

5.1.4.7.1. Pregunta

En el RNPT con SDR que requiere segunda dosis de surfactante, ¿es más efectiva la aplicación a las 6 horas comparado con la aplicación a las 12 horas después de la primera dosis?

5.1.4.7.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia del tiempo apropiado para la aplicación de la segunda dosis de surfactante.

5.1.4.7.3. Recomendación:

13. En los RNPT que requieren segunda dosis de surfactante se recomienda aplicación 4 a 6 horas después de la primera dosis.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

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

5.1.4.7.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de cuándo administrar dosis repetidas de surfactante.

5.1.4.7.5. Fundamentación

En las dos últimas décadas, el entendimiento del uso de surfactante para el tratamiento del SDR ha incrementado sustancialmente. La administración de surfactante exógeno para el

tratamiento del SDR en RNPT es probablemente la terapia más evaluada en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Fujiwara y cols (34), en Japón, fue el pionero de la introducción del surfactante exógeno en el tratamiento del SDR. Actualmente, es ampliamente aceptado que el surfactante mejora la oxigenación, disminuye las fugas aéreas y la mortalidad por SDR en un 40 %. Se estima que un 80 % de la disminución de la mortalidad infantil entre 1988 y 1990 puede ser atribuido únicamente a la introducción del tratamiento con surfactante, además esto ha disminuido el costo del cuidado de los recién nacidos.

Los estudios de eficacia de los surfactantes sintéticos y naturales han utilizado diferentes estrategias para definir la necesidad de segunda dosis o dosis adicionales después de que el niño ha recibido la dosis inicial. Los protocolos usados en el desarrollo de Survanta (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y exosurf (Glaxo Wellcome, Inc, Research Triangle Park, NC) eran una $FiO_2 > 0,21-0,30$, cualquier requerimiento de intubación endotraqueal y 6 a 12 horas después de la dosis previa. El protocolo del Infasuf (ONY, Inc< Amherst, NY) tanto de profilaxis como de rescate indicaba dosis adicionales solo si se requería un soporte respiratorio de mayor grado con una presión media de la vía aérea de 7 a 10 cm de H₂O; FiO_2 entre 0,40-0,60, mínimo ocho horas después de la dosis inicial.

El intervalo entre dosis no se ha unificado. Se especula que la administración de una segunda dosis de surfactante se debe basar en la severidad de la dificultad respiratoria más que en un cronograma rígido, ya que cuando la primera dosis de surfactante no es eficaz, un retardo en la aplicación de la segunda dosis puede llevar a que la continuación del mecanismo fisiopatológico del SDR y una disminución del efecto terapéutico. Posteriormente el daño pulmonar es responsable de la pobre respuesta a una nueva dosis de surfactante (35).

5.1.4.7.6. Resumen de hallazgos

Solo se encontró un ensayo clínico controlado en el cual se evaluará el intervalo adecuado entre dosis de surfactante (35); sin embargo, fueron intervalos de tiempo diferentes a la pregunta realizada. La hipótesis de este estudio era que en RNPT con enfermedad de membrana hialina sin una adecuada respuesta después de una dosis de Beractan, una administración temprana (no más de dos horas) de una segunda dosis puede ser más efectiva que una administración tardía (seis horas). Se realizó en RNPT entre 600 y 2000 g y 23 a 36 semanas de edad gestacional, con una respuesta no adecuada después de la primera dosis de surfactante, se asignó aleatoriamente a recibir una segunda dosis a las dos o a las seis horas de la primera dosis. Los grupos de estudio fueron comparables, la evolución y complicaciones fueron similares. Doce horas después de la primera dosis la mejoría en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno fue similar en los dos grupos. Sin embargo en los menores de 1000 g la mejoría fue mayor en el grupo que recibió el surfactante a las dos horas, con lo que se concluye que es razonable adelantar la segunda dosis de Beratan si se requiere.

5.1.4.7.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

No hay evidencia específica del tiempo apropiado para la aplicación de la segunda dosis de surfactante, sin embargo los diferentes consensos de expertos concluyen que las estrategias de retratamiento pueden depender de cuál preparación se una, ya que algunas son más propensas a la inactivación de proteínas. Por lo anterior, el grupo de expertos y

desarrollador de la guía considera, que a pesar de la baja calidad de la evidencia, se recomienda la aplicación de la segunda dosis 4 a 6 horas después de la primera dosis.

5.1.4.7.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.7.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los efectos beneficiosos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO₂ de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar.

5.1.4.7.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres no tienen preferencia en cuanto al tiempo entre dosis de surfactante, consideran que se debe de aplicar tan frecuente como el grupo médico lo considere, una vez esta indicada segunda dosis.

5.1.4.7.11. Implicaciones sobre los recursos

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

5.1.4.7.12. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.7.13. Recomendaciones para investigación

Evaluar cómo influye el tiempo de administración, tanto de la primera dosis como de la segunda en los diferentes desenlaces en los RNPT con SDR

5.1.4.7.14. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.1.4.8. **Pregunta 14.**

5.1.4.8.1. Pregunta

¿Cuál es la efectividad y seguridad del uso de surfactante natural comparado con la efectividad y seguridad del uso de surfactante sintético en el SDR del recién nacido pretermino?

5.1.4.8.2. Respuesta basada en la evidencia

En recién nacido pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria o riesgo de presentarlo, existe evidencia que apoya el uso de surfactante natural en vez del uso de

surfactante sintético por su mejor efecto en desenlaces críticos como disminución de la mortalidad y de la incidencia de neumotórax.

5.1.4.8.3. Recomendación

14. En recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria en los cuales está indicado la aplicación de surfactante, se recomienda la administración de surfactante natural en vez del sintético.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.1.4.8.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la elección del tipo de surfactante que se aplicará a los RNPT con SDR que lo requieran.

5.1.4.8.5. Fundamentación

El surfactante pulmonar es un complejo lipídico y proteico que estabiliza las unidades respiratorias (alveolos) encargadas del intercambio gaseoso, reduce la tensión superficial dentro del alveolo, evitando el colapso durante la espiración (8). Está compuesto por fosfolípidos (80 %), lípidos neutros (principalmente colesterol 8-10 %) y proteínas (10-12 %, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D). Las SP-A y SP-D son hidrofílicas y juegan un rol en la defensa de patógenos inhalados y regulan la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial. Las SP-B, SP-C son hidrofóbicas, la SP-B promueve la absorción de los fosfolípidos e induce su inserción dentro de la monocapa y la SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede aumentar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar. El surfactante es producido por las células epiteliales neumocitos tipo II en el alveolo.

Los surfactantes naturales disponibles son obtenidos de pulmones de bovino o cerdo. Beractant (Survanta), Calfactant (Infasurf), SF-R11 (Alveofact) y BLES provienen de pulmón de bovino y el Poractant (Curosurf) de pulmón de cerdo. Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A (32).

Los productos sintéticos disponibles tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos, el principal agente tenso-activo en los surfactantes artificiales es DPPC. Los de primera generación son el: Colfosceril Palmitato o Exosurf, actualmente no disponible y preparaciones recientemente desarrolladas incluyen péptidos o proteínas, con funciones similares a las de las proteínas del surfactante endógeno. Actualmente se cuenta con una preparación de surfactante sintético que contienen fragmentos de péptidos que se asemejan al dominio de la proteína de surfactante B, es llamado Sinapultide (Péptido K14). El Lucinactan contiene este péptido. El Iusupultide es otro surfactante sintético que contiene SP-C recombinante y fosfolípidos. La tendencia de la SP-C nativa de agregarse en fibrillas como amiloides insolubles cuando se separa de los lípidos ha limitado su investigación y uso.

La finalidad de desarrollar surfactantes sintéticos conteniendo proteínas es que al ser sintéticos su composición es altamente reproducible, siendo potencialmente menos

variable su composición proteica, ser más fácilmente disponible al no depender de una fuente animal, y teóricamente puede ser producido en grandes cantidades. Adicionalmente los surfactantes sintéticos pueden tener menos riesgos de inflamación e inmunogenecidad, así como el riesgo teórico de infección (36).

Los efectos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los estudios realizados hace unos años comparando los surfactantes sintéticos de primera generación versus los naturales evidenciaron ventajas de los naturales consistentes en menores tasas de mortalidad, menor necesidad de ventilación asistida, menores fracciones inspiradas de oxígeno, menor necesidad de re-dosificación y menor presentación de fugas (37,38). A la fecha no se han evidenciado efectos adversos inmunológicos, o complicaciones infecciosas por la exposición de las proteínas y otros componentes de los surfactantes naturales (Whitsett 1991). Al comparar el lucinactant con los surfactantes de origen animal parecen tener tasas de mortalidad y morbilidad muy similares (39,40), pero aún hacen falta estudios.

5.1.4.8.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática de la literatura de experimentos clínicos aleatorios en la cual se incluyeron 11 ensayos clínicos y se descartaron 7 por falta de asignación aleatoria o por falta de descripción en los desenlaces. Se encontró riesgo de sesgo en algunos estudios incluidos por diferencias en el tipo de surfactante usado (sin análisis de sub-grupos), en la falta de cegamiento a la intervención o a la evaluación de los desenlaces; seguimientos incompletos; heterogeneidad en las poblaciones incluidas (unos definidos por edad gestacional otros por peso y en otros por índices de oxigenación). Hubo diferencias en los desenlaces evaluados por cada estudio.

Los desenlaces evaluados en la revisión sin discernir entre primarios y secundarios fueron la presencia de neumotórax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar crónica, retinopatía del prematuro y mortalidad.

La población de estudios fue de recién nacidos pretérmino de menos de 37 semanas de gestación con riesgo de desarrollar Síndrome de Dificultad Respiratoria o que ya lo tuvieran. En los diferentes estudios el peso osciló entre 500-1750 gramos. No se realizaron análisis de subgrupos.

Los estudios incluidos compararon:

Survanta vs Exosurf

Curosurf vs Exosurf

Curosurf vs Pumactant

Infasurf vs Exosurf

Las dosis empleadas fueron: Poractant alfa a dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg. Beractant a dosis de 100 mg/kg.

El metanálisis mostró que el uso de surfactante natural más que el sintético produce una disminución del riesgo de neumotórax (RR 0,63, IC del 95 % 0,53, 0,75; diferencia en el riesgo de -0,04, IC el 95 %-0,06, -0,03) y del riesgo de mortalidad (RR 0,87, IC del 95 % 0,76, 0,98; diferencia en el riesgo de -0,02, IC el 95 %-0,05, 0,00). El uso de surfactante natural se asocia con un incremento marginal en el riesgo de HIV (RR 1,09, IC del 95 % 1,00, 1,19; diferencia en el riesgo de 0,03, IC el 95 % 0,00, 0,06), sin incremento en HIV grado 3 o 4, además de una disminución marginal en el riesgo de DBP o mortalidad asociado con el uso de surfactante natural (RR 0,95, IC del 95 % 0,90, 1,01; diferencia en el riesgo de -0,03, IC el 95 %-0,06, 0,00), los autores concluyen que tanto el surfactante natural como el sintético son efectivos para el tratamiento y prevención del SDR (27).

Se encontró otra revisión sistemática de la literatura (36), con el objetivo de evaluar el efecto de la administración del surfactante sintético conteniendo proteínas, comparado con el surfactante derivado de animales en el riesgo de mortalidad, EPC y morbilidades asociadas con la prematuridad. Se encontraron dos estudios, se realizó un metanálisis, en el cual no se encontró diferencia en los riesgos de mortalidad, EPC a las 36 semanas o el desenlace combinado, tampoco hubo diferencias en los desenlaces secundarios, excepto en la ECN. Se encontró una disminución en el riesgo de ECN en los recién nacidos que recibieron surfactante sintético conteniendo proteínas. Sin embargo, este fue un desenlace secundario en los dos estudios primarios, y hubo heterogeneidad entre los estudios.

5.1.4.8.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

En el recién nacido pretérmino con Síndrome de Dificultad Respiratoria o riesgo de presentarla, existe evidencia de baja calidad que soporta el uso de surfactante natural en vez del uso de surfactante sintético en desenlaces críticos como el neumotórax y la mortalidad. No existen diferencias estadísticamente significativas en otros desenlaces como displasia broncopulmonar.

5.1.4.8.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas de habilitación actuales.

5.1.4.8.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los efectos beneficiosos esperados con el uso de surfactante son: mejoría en la función y expansión pulmonar, aumento en la capacidad residual funcional (CRF), seguido de aumento en la distensibilidad pulmonar con mejoría de la oxigenación.

Los riesgos del surfactante a corto plazo son bradicardia e hipoxemia durante la administración, además de bloqueo del tubo endotraqueal. Se puede presentar aumento en la hemorragia pulmonar, sin aumento en la mortalidad secundaria a esta. Se puede presentar hiperventilación con disminución del PCO₂ de forma accidental al mejorar la distensibilidad pulmonar. Los surfactantes naturales contienen proteínas de origen bovino y porcino y se han interrogado los efectos inmunológicos que se pueden presentar con su uso, sin embargo a la fecha no hay cambios clínicos relacionados con estos.

5.1.4.8.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes
Los padres prefieren el uso de surfactante natural ya que es derivado de animales y es útil en estos.

5.1.4.8.11. Implicaciones sobre los recursos
El surfactante natural es un medicamento incluido en el Plan Obligatorio de Salud, por lo cual no se requieren recursos adicionales para llevar a cabo esta recomendación.

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

5.1.4.8.13. Recomendaciones para investigación
Estudios que comparen el uso de los nuevos surfactante sintéticos con los naturales en los RNPT que han sido estabilizados y manejados precozmente con CPAP nasal.

5.1.4.8.14. Indicadores de adherencia sugeridos
Proporción de recién nacidos con indicación de surfactante que recibe surfactante natural.

5.1.4.9. **Pregunta 15.**

5.1.4.9.1. Pregunta
¿Cuál es el efecto de la estrategia INSURE (extubación precoz a CPAP) comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pretérmino con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?

5.1.4.9.2. Respuesta basada en la evidencia
Se encontró evidencia que soporta el uso de la estrategia INSURE para reducir la incidencia de la DBP. Igualmente, existe evidencia de alta calidad que soporta su uso para reducir la frecuencia de desenlaces moderados como la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de síndromes de escape de aire (neumotórax, neumomediastino etc.).

5.1.4.9.3. Recomendación
15. En el manejo del recién nacido prematuro que respira espontáneamente y presenta síndrome de dificultad respiratoria, se recomienda la estrategia INSURE: Estabilización y manejo inicial con CPAP nasal seguido de aplicación de surfactante de rescate temprano y extubación a CPAP nasal tan pronto lo permita la estabilización del paciente y los requerimientos de oxígeno.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

5.1.4.9.4. Alcance y objetivo de la recomendación
Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la elección de la mejor tipo de surfactante que se aplicará a los RNPT con SDR que lo requieran.

5.1.4.9.5. Fundamentación
Se han estudiado diferentes estrategias de manejo ventilatorio de los RN prematuros con SDR, tendientes a prevenir el daño pulmonar asociado comúnmente a la ventilación

mecánica. La estrategia INSURE también conocida como la estrategia escandinava, ha sido descrita para el manejo de recién nacidos prematuros en quienes se sospecha deficiencia de surfactante, con el fin de disminuir la necesidad de ventilación mecánica. Esta estrategia está basada en un reclutamiento alveolar inicial con CPAP nasal, combinado con la aplicación de surfactante pulmonar temprano (una vez aparezcan los primeros signos de estrés respiratorio), seguido de una rápida extubación a CPAP nasal. Fue descrita inicialmente por Victorin, 1990 (41) en niños que respiraban espontáneamente sin CPAP y posteriormente desarrollada por Verder y colaboradores, 1992 (42) con el uso de CPAP nasal. Según Verder y colaboradores, el inicio con CPAP nasal es crucial en esta estrategia ya que ante la falta de distensibilidad pulmonar, el pulmón no ventilado se colapsa, por lo que es más probable que requiera soporte ventilatorio con presión positiva.

Estudios aleatorios subsecuentes han mostrado que con la práctica del CPAP nasal temprano en vez de la intubación y la ventilación mecánica en sala de partos, seguida de una administración temprana (al inicio de los primeros signos de dificultad respiratoria) de surfactante, lleva a mejores resultados, especialmente a la reducción de la necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo estos estudios también han demostrado que el uso de CPAP nasal se asocia a mayores tasas de neumotórax.

Existen varias razones posibles para que en la práctica clínica de las Unidades de Recién Nacidos en Colombia, aún se continúe prefiriendo el uso de la ventilación mecánica después de la aplicación temprana de surfactante pulmonar en prematuros con signos de estrés respiratorio. La revisión y graduación de la evidencia científica que soporte el uso de la estrategia INSURE o de la ventilación mecánica después de la administración temprana de surfactante, permitirá generar una recomendación que ayude al clínico en la toma de decisiones hacia la estrategia más efectiva y haga uso racional de los recursos de salud, mientras se mantiene el cuidado del RN prematuro en los más altos estándares de atención.

5.1.4.9.6. Resumen de hallazgos

Se encontró una revisión sistemática de la literatura (43) en la cual se compararon dos estrategias de tratamiento en RNPT con SDR o en riesgo de presentarlo:

1. Aplicación de surfactante pulmonar temprano seguido de un corto periodo de ventilación mecánica (menos de una hora) y extubación seguida de CPAP nasal
2. Aplicación de surfactante de rescate tardío seguido de electivo o de ventilación mecánica, con extubación desde un soporte ventilatorio bajo.

Se consideraron dos poblaciones de tratamiento con surfactante:

1. RNPT con respiración espontánea con signos de SDR, quienes recibieron el surfactante durante la evolución del SDR previo a la ventilación mecánica.
2. RNPT con alto riesgo de SDR, quienes recibieron surfactante profiláctico dentro de los 15 minutos después del nacimiento.

Se incluyeron seis ensayos clínicos. En estos estudios se encontró que los RNPT con síntomas de SDR intubados, con administración de rescate precoz y extubados a CPAP nasal, en comparación con los que recibieron surfactante de rescate tardío seguido de

ventilación mecánica, fue asociado con menor incidencia de ventilación mecánica (RR 0,67, IC del 95 % 0,57-0,79), fugas de aire (RR 0,52, IC del 95 % 0,28-0,96), y DBP (RR 0,51, IC del 95 % 0,26-0,99). La terapia de reemplazo con surfactante temprano seguida de extubación a CPAP nasal mostró estar asociada con menos necesidad de ventilación mecánica, menor incidencia de DBP y menos síndromes de escape de aire que la estrategia de surfactante selectivo o de tratamiento seguido de ventilación mecánica.

Se encontró un ensayo clínico controlado, realizado en la Vermont Oxford en RNPT entre 26 y 29 semanas completas de gestación. Los RNPT se asignaron aleatoriamente a tres grupos así:

1. Surfactante profiláctico (SP): RNPT fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante y luego fueron estabilizados en ventilación mecánica por al menos 6 horas después de las cuales eran extubados y pasados a CPAP.

2. Intubación-surfactante-extubación (ISPE): los RNPT fueron intubados entre los primeros 5 a 15 minutos después del nacimiento para aplicación del surfactante. Los RNP que requerían una $FiO_2 < 0,6$ sin signos de dificultad respiratoria o apnea fueron extubados y puestos en CPAP nasal dentro de los 15 a 30 minutos después de la aplicación del surfactante.

3. CPAP nasal (CPAPn): Los RN fueron puestos en CPAP nasal dentro de los primeros 15 minutos de vida e intubados únicamente si cumplían criterios de dificultad respiratoria ($pCO_2 > 65$ mmHg; necesidad de $FiO_2 > 0,40$ para mantener una SaO_2 entre 86-94 %) o apnea.

Los desenlaces primarios fueron muerte y displasia broncopulmonar. Los secundarios: neumotórax, ductus arterioso persistente, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular y sepsis.

Al comparar las estrategias ISPE y CPAPn con la estrategia de control SP, estas no mostraron diferencias significativas en el desenlace combinado "muerte o DBP". El uso de CPAP nasal temprano sí mostró reducción del número de RNP que fueron intubados, requirieron ventilación mecánica y surfactante.

5.1.4.9.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Existe evidencia de alta calidad que soporta su uso para reducir la incidencia de la displasia broncopulmonar considerado un desenlace crítico por su cronicidad y secuelas pulmonares asociadas. Igualmente, existe evidencia de alta calidad que soporta su uso para reducir la frecuencia de desenlaces moderados como la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de síndromes de escape de aire (neumotórax, neumomediastino etc). La evidencia del efecto de la estrategia INSURE sobre desenlaces críticos como mortalidad y hemorragia interventricular grados 3 y 4 es de moderada calidad debido a imprecisión de los resultados.

5.1.4.9.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación

mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.9.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la estrategia INSURE son los relacionados con el uso temprano del CPAP como es un reclutamiento alveolar inicial, lo cual evita el colapso alveolar y al aplicar surfactante se mejora la capacidad residual funcional, con la consecuente mejoría en la oxigenación. Al extubar precozmente a CPAP se evita la ventilación mecánica, la cual genera inflamación a nivel pulmonar con el riesgo de baro, volutrauma y daño pulmonar.

Entre los riesgos descritos con el uso del CPAP está la presentación de neumotórax, pero este también se puede presentar con la ventilación mecánica. Este riesgo se disminuye con la aplicación concomitante de surfactante. Los *prong nasales* pueden producir trauma en la columela nasal, estos se disminuyen con una selección del tamaño adecuado de los *prongs* y una correcta fijación.

5.1.4.9.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren el uso de INSURE, ya que el neonato va a estar más cómodo sin el ventilador, se le puede retirar más fácil el CPAP y más rápido lo van a poder tener en contacto directo con ellos.

5.1.4.9.11. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los dispositivos necesarios para la aplicación de CPAPn, además de disponibilidad de surfactante. No implica uso de recursos adicionales.

5.1.4.9.12. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.9.13. Recomendaciones para investigación

Evaluar las diferencias en efectividad en la utilización de diferentes sistemas de generación de CPAP con la utilización de la estrategia INSURE.

5.1.4.9.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RNPT a los que se les suministra el surfactante con la estrategia INSURE.

5.1.4.10. **Pregunta 16.**

5.1.4.10.1. Pregunta

¿Cuál es el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de fugas, o en la incidencia de DBP en recién nacidos pretérmino con SDR a quienes se les ha aplicado surfactante?

5.1.4.10.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia de buena calidad que permita conocer el efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en los desenlaces críticos.

5.1.4.10.3. Punto de Buena Práctica Clínica

16. No hay suficiente evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra del uso de ventilación no invasiva en los recién nacidos con SDR que hayan recibido surfactante. Sólo puede ser utilizada como parte de protocolos de investigación clínica formal aprobados por un comité de investigación legalmente constituido.

5.1.4.10.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la elección de la mejor estrategia ventilatoria luego de la aplicación surfactante que se aplicara a los RNPT con SDR que lo requieran.

5.1.4.10.5. Fundamentación

Se han estudiado diferentes estrategias de manejo ventilatorio de los RNPT tendientes a prevenir el daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica con presión positiva. Para la ventilación mecánica convencional se han desarrollado estrategias y modos de ventilación menos agresivos, basados en el principio de ventilación iniciada o activada por el paciente conocida por sus nombre en inglés como "Patient-triggered ventilation". En este modo de la ventilación mecánica convencional, la máquina o respirador entrega el aire en respuesta al esfuerzo inspiratorio hecho por el paciente. Existen varios tipos de ventilación activada por paciente entre los que se pueden enumerar: la ventilación asistida controlada (A/C), la ventilación sincronizada mandatoria intermitente (SIMV), la Ventilación con presión soporte (PSV) y la ventilación asistida proporcional (PAV).

Entre las estrategias no invasivas más comúnmente usadas en la actualidad están:

La presión positiva continua conocida por sus siglas en inglés como CPAP que es administrado por la nariz (CPAP nasal), usando *nasal prongs*, máscara nasal o a través de un tubo nasofaríngeo. Consiste en la aplicación de presión positiva continua a la vía aérea del recién nacido que respira espontáneamente. El sistema provee al RN un flujo de aire continuo humidificado y cálido desde un circuito especialmente diseñado para mantener la presión que se ha fijado previamente y que se encuentra conectado a una fuente de oxígeno y aire.

La ventilación con presión positiva nasal intermitente, conocida por sus siglas en inglés como NIPPV o SNIPPV, es una forma de asistencia respiratoria no invasiva que combina el principio del CPAP nasal con la ventilación sincronizada intermitente. Consiste en sincronizar los esfuerzos respiratorios del RN con la entrega de presión positiva vía *prongs nasales*.

Dado que los desarrollos alcanzados en la ventilación mecánica convencional hacia modos menos agresivos para el pulmón inmaduro han mostrado reducir la morbilidad asociada a ventilación mecánica y los beneficios mostrados por el CPAP nasal en cuanto a la reducción de la necesidad de ventilación mecánica y reducción de la incidencia de displasia broncopulmonar cuando se ha usado en combinación con surfactante pulmonar, existe la controversia respecto a cuál de estas intervenciones se asocia a mayores beneficios clínicos para el RNP con SDR que justifiquen su adopción en la práctica clínica.

5.1.4.10.6. Resumen de hallazgos

Solo se encontró un ensayo clínico controlado (44), que compara la ventilación de presión positiva continua intermitente sincronizada (SNIPPV) versus ventilación mecánica

convencional dentro de los 90 minutos después de administrado el surfactante (no se usó surfactante profiláctico). El SNIPPV fue administrado en modo IMV, PIP 2-4 cm H₂O, PEEP <5cm H₂O, FiO₂ ajustada para obtener SaO₂ de 90 a 96 %, flujo de 8 a 10 l/min. La VM se programó en PIP 16-20 cm, PEEP 4-6 cm H₂O, tiempo inspiratorio de 0,35-0,45 segundos y FiO₂ para SaO₂ >90 %

Se realizó en recién nacidos prematuros menores de < 32semanas de gestación, con peso al nacer de 600-1250gr; con SDR que requieren intubación y aplicación del surfactante dentro de la primera hora de vida. Se excluyeron los recién nacidos con malformaciones congénitas o alteraciones cardíacas.

El desenlace principal fue displasia broncopulmonar medida como necesidad de soporte ventilatorio u oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional corregida, con cambios radiográficos. Otros desenlaces fueron: ductus arterioso persistente, hemorragia interventricular, leucomalacia periventricular, retinopatía del prematuro, sepsis y enterocolitis necrotizante.

A largo plazo se midió el neurodesarrollo. Más niños en el grupo de ventilación convencional presentaron displasia broncopulmonar y muerte comparado con el grupo de SNIPPV. No hubo diferencias significativas en los demás desenlaces evaluados ni en el neurodesarrollo.

5.1.4.10.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Con respecto al efecto de la ventilación no invasiva comparado con la ventilación convencional en los desenlaces críticos: muerte neonatal o muerte antes del egreso, displasia broncopulmonar, hemorragia interventricular grados 3 y 4 leucomalacia periventricular y síndromes de escape de aire, la evidencia es de muy baja calidad, básicamente porque proviene de un solo ECA y hay gran imprecisión alrededor de la estimación de las medidas de efecto sobre los desenlaces de interés.

5.1.4.10.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.10.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la ventilación no invasiva son que al estar el paciente sin tubo endotraqueal se disminuye la inflamación, el baro y volutrauma que se pueden presentar con la ventilación invasiva, lo cual predispone a DBP. Adicionalmente se tendría un mejor manejo respiratorio con disminución de apneas.

Los riesgos de la ventilación no invasiva son la necesidad de intubación y posterior ventilación convencional, además del trauma nasal secundario al uso de los *prongs nasales*. Adicionalmente existe el riesgo de neumotórax, el cual también está presente con la ventilación convencional.

5.1.4.10.11. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los dispositivos necesarios para la aplicación de ventilación no invasiva y convencional, además de disponibilidad de surfactante. No implica uso de recursos adicionales.

5.1.4.10.12. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.10.13. Recomendaciones para investigación

Se requiere de estudios de buena calidad en los que se compare la ventilación no invasiva con la ventilación convencional y el CPAPn, tanto en los RNPT con alto riesgo de presentar SDR, así como en los que ya lo tienen.

5.1.4.10.14. Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.1.4.11. **Pregunta 17.**

5.1.4.11.1. Pregunta

En RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional ¿cuáles con la indicaciones de extubación?

5.1.4.11.2. Respuesta basada en la evidencia

Se encontró evidencia proveniente de un único estudio clínico que describe los criterios para la extubación de los recién nacidos. En esencia esta evidencia se consideró junto con la experiencia de los expertos para formular una recomendación basada en consenso.

5.1.4.11.3. Recomendación

17. En los RNPT con SDR que requirieron ventilación mecánica convencional, se recomienda que en los casos de indicación de extubación, se deban cumplir todos los siguientes criterios:

- **Estabilidad clínica**
- **Mejoría de la Radiografía de Tórax**
- **Evidencia de una adecuada respiración espontánea**
- **Gases arteriales estables con una saturación de oxígeno dentro de un rango apropiado, FiO₂ <0.4**
- **Frecuencia ventilatoria mecánica ≤ 20/min**
- **Presión media de la vía aérea ≤ 6 cm H₂O**

Recomendación fuerte a favor de la intervención

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

5.1.4.11.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de retirar el soporte ventilatorio invasivo en aquellos neonatos que lo requirieron como parte del tratamiento del SDR del RN.

5.1.4.11.5. Resumen de hallazgos

En la búsqueda de la literatura se identificó un estudio clínico (45) con el propósito de identificar predictores de extubación exitosa en niños con SDR. La población correspondió a recién nacidos pretérminos con peso promedio de 1158,6 (+/- 150,6 g). Los autores midieron los valores de función pulmonar en los RNPT con extubación exitosa (considerada si no se requería reintubación en las siguientes 72 horas post extubación) comparados con los que tuvieron extubación no exitosa. Usaron los siguientes criterios para la extubación de los recién nacidos: estabilidad clínica, mejoría de la radiografía de tórax, evidencia de una adecuada respiración espontánea, gases arteriales estables con una saturación de oxígeno dentro de un rango apropiado, $FiO_2 < 0,4$, frecuencia ventilatoria mecánica $< 12/\text{min}$ y presión inspiratoria pico $< 20 \text{ cm H}_2\text{O}$. Se debía cumplir con todos para considerar la extubación.

5.1.4.11.6. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

El grupo de expertos evaluó cada uno de los criterios, consideró importante dejar abierto el criterio de los gases arteriales estables con una saturación de oxígeno dentro de un rango apropiado teniendo en cuenta las alturas diferentes de las ciudades de Colombia. Solo se consideró modificar el criterio de presión inspiratoria pico, y utilizar la presión media de la vía aérea menor de $6 \text{ cm H}_2\text{O}$, porque hubo consenso en que el valor original del estudio estaba muy por encima de los valores esperados para considerar la extubación en un RNPT, y se decidió modificarlo. El resto de criterios se mantuvieron igual.

5.1.4.11.7. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.11.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Se deben tener unos criterios claros de extubación para hacerlos en una forma oportuna y así favorecer el manejo respiratorio espontáneo del recién nacido. Los riesgos inherentes a una ventilación prolongada son la infección que podría llevar a neumonía relacionada con el uso del ventilador, el volu y barotrauma con las consecuencias conocidas entre ellas la DBP.

5.1.4.11.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que sus hijos sean intubados cuando tengan una falla respiratoria definida por el grupo médico a cargo.

5.1.4.11.10. Implicaciones sobre los recursos

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

5.1.4.11.11. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.11.12.Recomendaciones para investigación

Estudios en los que se pruebe la utilidad de aplicar una lista de chequeo previo a la extubación en los recién nacidos que presenten ventilación mecánica por diferentes causas.

5.1.4.11.13.Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de recién nacidos con SDR que han requerido ventilación mecánica y han requerido reintubación por falla en la extubación.

5.1.4.12. Preguntas 18 y 19

5.1.4.12.1. Pregunta 18

En el RNPT menor de 1000 g y/o 28 semanas de edad gestacional que recibió ventilación mecánica, o en el mayor de 28 semanas y más de 1000 g pero con más de siete días de ventilación, ¿es más efectiva la extubación a CPAP nasal comparado con extubación a ventilación mecánica no invasora (VMNI) o cánula nasal?

5.1.4.12.2. Pregunta 19

En RN pretérmino mayor de 1000 g y/o 28 semanas de edad gestacional con SDR que requirió ventilación convencional ¿es más efectiva la extubación a CPAP, comparado con cánula nasal o cámara cefálica?

5.1.4.12.3. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 18 y 19)

Se encontró evidencia que muestra que el CPAP nasal y la ventilación no invasiva son las mejores estrategias pos extubación y se deben de emplear en los RNPT con SDR para evitar reintubación, así como la disminución en otros desenlaces críticos e importantes.

5.1.4.12.4. Recomendación Preguntas 18 y 19

18. Se recomienda que en neonatos pretérmino con un peso menor de 1250 gr se use un soporte con Ventilación mecánica no invasora (VMNI, o NIPPV por su sigla en inglés) en vez de CPAP nasal posterior a la extubación, para disminuir la probabilidad de falla en la extubacion.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕

19.A.1. En los casos en que no se cuente con NIPPV se recomienda CPAP nasal en vez de cánula nasal de alto flujo. (NIPPV mejor que nCPAP mejor que CNAF)

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

19.A.2 En RN pretérmino en general se recomienda usar el CPAP nasal postextubación para prevenir la falla respiratoria.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.1.4.12.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de elegir cuál es la mejor estrategia posextubación al retirar el soporte ventilatorio invasivo en aquellos neonatos que lo requirieron como parte del tratamiento del SDR del RN.

5.1.4.12.6. Fundamentación

Los recién nacidos prematuros con apnea, con SDR y posextubación pueden recibir asistencia respiratoria en una variedad de formas no invasivas, como son la administración de oxígeno a través de una cánula nasal, la presión positiva continua de la vía aérea nasal CPAPn y la ventilación nasal con presión positiva intermitente (VPPIN).

Las cánulas nasales constituyen una forma de administración de oxígeno o una mezcla de oxígeno y aire a través de dos tubos pequeños y delgados (generalmente de menos de 1 cm de longitud) que se colocan dentro de los orificios nasales sin ocluirlos (46). El oxígeno suministrado por medio de cánulas nasales de "flujo bajo" (CNFB) habitualmente se refieren al uso de velocidades de flujo menores o iguales a 1 l/minuto. Generalmente, el gas que se utiliza no se mezcla (oxígeno al 100 %), no se calienta y no se humidifica. Las CNFB se utilizan habitualmente en recién nacidos prematuros convalecientes, a menudo con DBP (47). Por el contrario, las cánulas nasales de "flujo alto" (CNAF) se utilizaron para la administración de oxígeno o una mezcla de oxígeno y aire a los recién nacidos a través de las cánulas nasales a velocidades de flujo mayores de 1 l/minuto. El uso de velocidades de flujo altas en recién nacidos prematuros puede proporcionar presión positiva al final de la espiración (PEEP, Positive End Expiratory Pressure) (48-50). Las CNAF se han utilizado como una alternativa de asistencia respiratoria para los recién nacidos prematuros con apnea, Síndrome de Dificultad Respiratoria o DBP, (sigla en inglés).

El CPAPn se utiliza ampliamente en recién nacidos prematuros y recién nacidos a término, y proporciona una alternativa eficaz y segura para la intubación endotraqueal (51). Adicionalmente se ha demostrado que reduce la falla de la extubación, hace parte del tratamiento de la apnea y el síndrome de dificultad respiratoria (52).

Infortunadamente, ambos sistemas pueden tener efectos adversos. El uso de cánulas binasales para la administración de CPAPn se asocia con traumatismo del tabique nasal y distorsión de los orificios nasales (50,53). Se ha considerado que la CNAF podía causar menos lesión nasal (54); sin embargo, el uso de la CNFA humidificada sin calentar se ha asociado con irritación de la mucosa, obstrucción nasal o hemorragia, además de un posible aumento del riesgo de infección nosocomial (55,56). Por otro lado se puede presentar sobredistensión pulmonar y traumatismo a partir de la PEEP no medida y variable con el uso de cánulas nasales de alto flujo (57). Otros riesgos posibles asociados con la CNAF y el CPAP incluyen distensión o perforación gástrica.

5.1.4.12.7. Resumen de hallazgos

Pregunta 19a:

La pregunta incluye las comparaciones en cuanto a la efectividad del CPAP nasal con dos intervenciones diferentes, la ventilación mecánica no invasiva y la ventilación por cánula nasal. Para el abordaje de la pregunta se buscaron estudios que incluyeran cualquiera de las comparaciones, para lo cual se identificaron dos revisiones sistemáticas de la literatura de la colaboración Cochrane (58,59) que incluían las comparaciones de interés. Sin

embargo, no fue posible identificar la población de la pregunta en las revisiones sistemáticas ni en los estudios primarios, los cuales tenían poblaciones con pesos por encima de 1000 g, la duración de la ventilación tampoco fue homogénea en la población. El GDG decidió ampliar entonces el peso de los recién nacidos pretérminos a <1250 g.

La revisión sistemática de Cochrane realizada por (59) abordó la pregunta al comparar la ventilación por CPAP nasal con la ventilación con presión positiva intermitente nasal (NIPPV, *Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation*) la cual fue sincronizada en los estudios primarios incluidos. El desenlace principal fue la prevención en la falla de extubación definida como acidosis respiratoria, incremento en los requerimientos de oxígeno, apnea frecuente o grave que lleva a soporte ventilatorio adicional durante la semana pos extubación. La revisión incluyó tres estudios primarios, la población fueron 159 RNPT (<38 semanas de edad gestacional) con pesos promedio de 963 g (+/- 57), 831 g (+/- 193) y 1088 g. Todos los estudios primarios mostraron un resultado a favor de NIPPV en los criterios de prevención de falla respiratoria. El resultado del meta análisis mostró un beneficio a favor de NIPPV con un RR 0,21 (IC95 % 0,10, 0,45) y un NNT 3 (IC95 % 2-5). También se encontró diferencia a favor de NIPPV en la necesidad de reintubación endotraqueal RR 0,39 (IC95 % 0,16-0,97). No se encontró diferencia para la duración de los días de hospitalización ni para la enfermedad pulmonar crónica. El desenlace de mortalidad no fue reportado en la revisión sistemática. La calidad de la evidencia según GRADE para los desenlaces estudiados fue moderada para enfermedad pulmonar crónica y baja para necesidad de reintubación (ambos desenlaces críticos). Para el desenlace prevención de la falla respiratoria la calidad de la evidencia fue alta (desenlace no considerado por el GDG).

Se amplió la búsqueda original de la revisión sistemática hasta enero de 2012. Se identificaron dos ensayos clínicos. El primero (60) fue un ensayo clínico en idioma chino, incluyó 50 RNPT que recibieron surfactante pulmonar, comparó la eficacia de la ventilación mandatoria intermitente nasal (SIMVnasal) comparado con el CPAPn, encontrando que el primero tuvo una incidencia más baja de falla respiratoria que el segundo (24 % versus 36 %; $p < 0,05$). El segundo ensayo identificado (61) incluyó 48 niños que comparó la tasa de reintubación en la semana siguiente de la extubación en RNPT que fueron aleatorizados en el periodo posextubación inmediato a recibir CPAPn o ventilación mandatoria no invasiva (VMNI) no sincronizada, sin encontrar diferencias en el desenlace.

Los resultados de los dos ensayos clínicos identificados no modifican el resultado de la RSL, por lo cual el GDG decidió basar su recomendación en esta última.

Para la comparación del CPAPn con cánula nasal se identificó una revisión sistemática de Cochrane (58), en la cual compararon cánula nasal de alto flujo (CNAF) con otras formas de ventilación. Identificaron solo un estudio que comparó la CNAF con el CPAPn en niños postextubación, el flujo medio de la CNAF fue de 1,8 L/min, la población incluida fueron 40 RNPT <1250 g. El desenlace principal estudiado fue la necesidad de reintubación en los siete días siguientes, encontrando una alta incidencia en el grupo de CNAF (12/20) contra el grupo de nCPAP (2/20), con un RR=4,00, IC95 % 1,33-12,05 a favor del CPAPn.

Se identificó un resumen (62) de un trabajo que compara la CPAPn con CNAF, publicado el 21 de marzo de 2012. El desenlace de necesidad de reintubación en los siete días siguientes a la extubación no mostró diferencias estadísticamente significativas CNAF 13 % versus CPAPn 6 % ($p > 0,05$). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2012.02411.x/pdf>

Pregunta 19b:

Esta pregunta limita la población a los RNPT de un peso mayor de 1000 g o de 28 semanas de edad gestacional. En la búsqueda no se identificó ninguna investigación que incluyera estos rangos de edad, por lo tanto no se realizó restricción por la población y se incluyeron estudios que abarcaran población por encima o debajo del peso seleccionado. La estrategia de búsqueda utilizada fue la misma que para la pregunta 20. Se identificó una revisión sistemática de la literatura de Cochrane (63) en la que se evaluó el efecto del CPAPn comparado con la extubación directa a cámara cefálica. La población estudiada incluía RNPT con peso menor y mayor de 1000, pero incluían hasta de 2000 g, y con una edad gestacional alrededor de 28 semanas de edad gestacional (máximo <34 semanas). Los desenlaces evaluados fueron falla de la extubación (definida como acidosis, incremento en los requerimientos de oxígeno o apnea frecuente o grave que llevara a soporte ventilatorio adicional), necesidad de reintubación endotraqueal y uso de oxígeno a los 28 días de vida. Incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados con 726 participantes.

Los resultados muestran que la CPAPn es efectiva en comparación con la cámara cefálica en la disminución de la falla de la extubación RR 0,62 (IC95 % 0,51-0,76), pero no en la disminución de la reintubación endotraqueal 0,87 [0,69, 1,08], ni la necesidad de oxígeno a los 28 días, 1,00 [0,81, 1,24].

5.1.4.12.8. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Se encontró evidencia de alta calidad para definir que el CPAPn y la ventilación no invasiva son las mejores estrategias posextubación y se deben de emplear en los RNPT con SDR para evitar reintubación, así como la disminución en otros desenlaces críticos e importantes.

5.1.4.12.9. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.12.10. Consideraciones de beneficios y riesgos

Al utilizar el CPAP nasal y la ventilación no invasiva como estrategia posextubación se tiene el beneficio de que se evitan las reintubaciones, principalmente en los RNPT de más bajo peso y edad gestacional que son más propensos a presentar atelectasias y apneas que requieran reintubación. Los riesgos son los inherentes a la utilización de *prongs nasales*, como es el trauma nasal, adicionalmente la potencial posibilidad de presentar fugas de aire.

5.1.4.12.11.Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren la aplicación de un dispositivo, después de retirar el ventilador para evitar una nueva intubación, que les permita poder tener contacto directo con su bebe, además de la posibilidad de cariciarlo y tener en brazos.

5.1.4.12.12.Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con los dispositivos necesarios postextubacion. No implica uso de recursos adicionales.

5.1.4.12.13.Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.12.14.Recomendaciones para investigación

Realizar un ensayo clínico con asignación aleatoria, con buen tamaño de muestra, ojalá multicéntrico, en el que se evalué la seguridad y efectividad de la cánula nasal (CN) de alto flujo comparado con el CPAP y la ventilación no invasiva. Con desenlaces diferentes a los estudiados previamente como son DBP, duración del suplemento de oxígeno y hospitalización.

5.1.4.12.15.Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RNPT con SDR que utilizan CPAP nasal postextubación

5.1.4.13. Pregunta 20.

5.1.4.13.1. Pregunta

En el RN pretérmino con SDR que requirió soporte ventilatorio invasivo ¿el uso de corticoides sistémicos para apoyar la extubación, es seguro y eficaz comparado con su no uso, en la disminución de la extubación no exitosa y su influencia en la mortalidad, incidencia de DBP y duración de la ventilación mecánica?

5.1.4.13.2. Respuesta basada en la evidencia

Se encontró evidencia de calidad heterogénea sobre la efectividad de esteroides para apoyar la extubación. En prematuros ventilados con alto riesgo de edema de la vía aérea, el uso de dexametasona IV disminuyó la necesidad de reintubar y alcanzó una reducción modesta en la incidencia de estridor pos-extubación. Los estudios identificados no evaluaron el impacto de esta práctica en mortalidad, duración de ventilación mecánica o incidencia de displasia broncopulmonar.

El amplio uso de los esteroides con otros objetivos ha permitido conocer los efectos adversos de estos medicamentos en los RNPT. Al menos 2 revisiones sistemáticas (Halliday HL, 2010; Halliday HL, 2003) que comparan diferentes tiempos de uso de esteroides, y que incluyen datos de más de 3000 RNPT, han mostrado incidencia significativa de efectos adversos y asociación con dosis y tiempo de uso. Los efectos adversos a corto tiempo incluyen sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, hiperglucemias, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica y falla del crecimiento. A largo plazo se ha reportado un incremento del riesgo de alteraciones al examen neurológico y parálisis cerebral.

5.1.4.13.3. Recomendación:

20.A. En RNPT que están intubados, y con alto riesgo de edema de vías aéreas (intubación prolongada o reintubación) se recomienda el uso periextubación de dexametasona IV para disminuir la necesidad de reintubación y la incidencia de estridor pos-extubación.

Recomendación débil a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

20.B. Se recomienda NO administrar rutinariamente corticosteroides en todos los RNPT con ventilación mecánica.

Recomendación fuere en contra de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.1.4.13.4. Punto de buena práctica.

20.C. Debido a la insuficiente evidencia sobre efectividad de los corticosteroides post-natales para prevenir desenlaces como mortalidad y displasia broncopulmonar, en caso de considerar su utilización en prematuros específicos con SDR, se debe hacer una valoración explícita y juiciosa sobre si los riesgos (conocidos) justifican los beneficios (generalmente hipotéticos).

5.1.4.13.5. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de elegir cuál es la mejor estrategia posextubación al retirar el soporte ventilatorio invasivo en aquellos neonatos que lo requirieron como parte del tratamiento del SDR del RN.

5.1.4.13.6. Resumen de hallazgos

Esta pregunta va dirigida a contestar la efectividad de los esteroides como estrategia posextubación. No se abordó el tema del uso como tratamiento o prevención *per se* de enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar en los RNPT. La búsqueda de la evidencia se dirigió a la identificación de investigaciones que compararan el uso de esteroides antes de la extubación del RNPT con intubación endotraqueal, con el objetivo de disminuir los desenlaces posteextubación.

Se identificó una revisión sistemática de la literatura de Cochrane (59) que incluyó tres ensayos clínico (64-66), que comparaban dexametasona IV contra placebo. El objetivo principal de la revisión fue determinar los efectos de los corticosteroides intravenosos en recién nacidos a quienes se les tenía que quitar el tubo endotraqueal o extubar. Uno de los ensayos clínicos (65) incluyó niños con alto riesgo de edema de vía aérea. El peso promedio en el estudio de Couser fue de 1200 g, el de Ferrara incluyó neonatos con un peso > 2000 g y en el estudio de Courtney el peso medio de extubación estuvo entre 2200-2400 g. Todos los estudios utilizaron dexametasona IV, Courtney utilizó tres dosis 0,5 mg/kg y Couser tres dosis de 0,25 mg/kg, aplicadas cada 8 hr, Ferrara utilizó una dosis única de 0,25 mg. El desenlace principal utilizado en los tres estudios fue reintubación endotraqueal. Los estudios no tuvieron riesgos de sesgos, pero tienen intervalos de confianza amplios. La reintubación endotraqueal fue menos frecuente en el grupo de la

dexametasona con un RR de 0,18 (IC95 % 0,04-0,97) NNT 12 (IC95 % 6-100). Para los otros desenlaces evaluados, la dexametasona se asoció con una menor incidencia de estridor posextubación (RR 0,39 (0,16-0,93). No se estudiaron los desenlaces de mortalidad, incidencia de DBP o duración de la ventilación mecánica. Para los desenlaces de seguridad, un solo estudio, Couser, evaluó la glucosuria sin encontrar diferencias entre los dos grupos de pacientes.

El amplio uso de los esteroides con otros objetivos ha permitido conocer los efectos adversos de estos medicamentos en los RNPT, múltiples revisiones sistemáticas (67,68) comparando diferentes tiempos de uso de los esteroides, que incluyen datos de más de 3000 RNPT, han mostrado resultados consistentes de efectos adversos de los esteroides. Los efectos adversos a corto tiempo incluyen sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, hiperglucemias, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica y falla del crecimiento. A largo plazo se ha reportado un incremento del riesgo de alteraciones al examen neurológico y parálisis cerebral. Estos resultados llevan a que el uso este restringido por el riesgo del recién nacido en el momento de tomar la decisión de usar los esteroides. El GDG considera que se deben tomar todas las medidas de precaución con el uso indiscriminado de los esteroides, con una selección apropiada de los niños en quienes el balance riesgo beneficio es claramente a favor del beneficio.

5.1.4.13.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La evidencia encontrada es de moderada calidad teniendo en cuenta la imprecisión de los resultados, ya que los intervalos de confianza son muy amplios. Adicionalmente la recomendación es débil ya que son más los riesgos que los beneficios.

5.1.4.13.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.13.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de las aplicaciones de corticoides posnatales son su efecto antiinflamatorio que ayudaría a disminuir la necesidad de reintubación y adicionalmente facilitaría la extubación en aquellos casos en los cuales la intubación ha sido prolongada. Se ha reportado un incremento del riesgo de alteraciones al examen neurológico y parálisis cerebral con su uso.

5.1.4.13.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren que no se apliquen los esteroides, a menos que sean más los beneficios esperados que los riesgos y que su uso sea por el menor tiempo posible.

5.1.4.13.11. Implicaciones sobre los recursos

Ya que la recomendación es en contra de la intervención no implica recursos adicionales.

5.1.4.13.12. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.13.13.Recomendaciones para investigación

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

5.1.4.13.14.Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.1.4.14. Pregunta 21.

5.1.4.14.1. Pregunta

¿Cuál es el efecto en la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica, la incidencia de fugas, la incidencia de DBP y en la duración de la hospitalización de la ventilación sincronizada comparada con la ventilación convencional no sincronizada en recién nacidos pretérmino con SDR que requirieron soporte respiratorio mecánico?

5.1.4.14.2. Respuesta basada en la evidencia

La evidencia identificada muestra diferencias a favor de la ventilación sincronizada en la incidencia de fugas y duración de la ventilación. Para los desenlaces de muerte e incidencia de DBP no existen diferencias.

5.1.4.14.3. Recomendación

21. En los RNPT que requieren soporte ventilatorio se recomienda la ventilación sincronizada, para disminuir la incidencia de fugas de aire y la duración de la ventilación.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊖

5.1.4.14.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la decisión de elegir cuál es la mejor tipo de ventilación en neonatos que requirieron soporte ventilatorio invasivo como parte del tratamiento del SDR del RN.

5.1.4.14.5. Fundamentación

Solo hasta el desarrollo de microprocesadores potentes y sensores muy sensibles, fue técnicamente posible ofrecer ventilación mecánica sincronizada con el paciente prematuro. La expectativa es que esta modalidad de ventilación sea más fisiológica y produzca mejores desenlaces en el recién nacido ventilado., ya que en la modalidad sincrónica el recién nacido inicia el movimiento respiratorio y desencadena la asistencia del ventilador, de suerte que puede respirara espontáneamente y no competir o "adaptarse" ("entregarse") al ciclo ventilatorio impuesto por la máquina.

5.1.4.14.6. Resumen de hallazgos

Se identificó una revisión sistemática de la literatura de Cochrane (69) en la que comparaba la ventilación sincronizada con la no sincronizada en recién nacidos pretérmino con dificultad respiratoria. En la revisión se realizaron las siguientes comparaciones:

Ventilación por presión positiva de alta frecuencia (VPPAF) con ventilación mecánica convencional (VMC)

Ventilación asistida disparada por el paciente (VADP) p Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) comparada con VMC

Ventilación asistida –patient triggered ventilation–, assist control ventilation (ACV) o synchronous intermittent mandatory ventilation (SIMV) comparada con VMC

VAPD versus VISM o ventilación volumen control regulado por presión (VVCRP) versus SIMV

SIMV más soporte de presión versus SIMV

Nuestra pregunta está dirigida a encontrar diferencias entre la ventilación sincronizada y la no sincronizada por lo cual se seleccionaron las dos primeras comparaciones para generar la recomendación. La población de los ensayos primarios incluyó recién nacidos pretérmino con Síndrome de Dificultad Respiratoria, solo un estudio incluyó RNPT con neumonía y SALAM. La calificación por GRADE de todos los desenlaces fue baja, debido a problemas con la asignación aleatoria y el análisis por intención de tratar de algunos de los estudios y la amplitud del intervalo de confianza (ver tabla GRADE).

Los resultados solamente muestran diferencias a favor de la ventilación sincronizada en los desenlaces incidencias de fugas: neumotórax RR=0,69 (IC95 % 0,51-0,93) y enfisema intersticial pulmonar RR=0,68 (IC95 % 0,49-0,94), y en la duración de la ventilación -34,78 horas (IC95 % -62,11- -7,44). Para los desenlaces de muerte e incidencia de DBP los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas. El desenlace de duración de la hospitalización no fue reportado por la revisión.

5.1.4.14.7. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

A pesar de que la evidencia a favor de la ventilación sincronizada solo muestra el beneficio en un desenlace crítico que es la duración de la ventilación y no lo muestra para los otros desenlaces críticos evaluados (muerte y DBP), el grupo de expertos consideró por consenso que es preferible el uso de ventilación sincronizada en vez de la ventilación mecánica convencional, justificado, además de las diferencias en los desenlaces reportadas, en un mejor intercambio gaseoso y en la disponibilidad de los equipos nuevos capaces de sincronizar correctamente el esfuerzo respiratoria en los neonatos.

5.1.4.14.8. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de surfactante, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación.

5.1.4.14.9. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de la ventilación sincronizada son: permite que el esfuerzo respiratorio del neonato sea tenido en cuenta pues es este el que inicia la ventilación, facilitando la extubación y la falla de esta. Adicionalmente, permite utilizar modos ventilatorios disparados por el paciente que dan una ventilación mas gentil, disminuyendo la duración de la ventilación y el daño inflamatorio secundario a esta. Los riesgos son los inherentes a

estar intubado y recibir una presión positiva: la neumonía asociada al ventilador y las fugas.

5.1.4.14.10. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren una forma de ventilación en la cual sus hijos estén más tranquilos y puedan tener respiración espontánea, sin competir con el ventilador.

5.1.4.14.11. Implicaciones sobre los recursos

Las Unidades de Cuidado intensivo neonatal deben estar equipadas con ventiladores que permitan modos sincronizados. No implica uso de recursos adicionales.

5.1.4.14.12. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.14.13. Recomendaciones para investigación

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

5.1.4.14.14. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de recién nacidos con SDR que requieren soporte ventilatorio en quienes se utiliza ventilación no sincronizada (idealmente 0).

5.1.4.15. *Pregunta 22.*

5.1.4.15.1. Pregunta

¿Cuál es el efecto de la ventilación mecánica en las variables gasométricas de recién nacidos pretérmino con SDR?

5.1.4.15.2. Respuesta basada en la evidencia

No existen datos derivados de ensayos clínicos que apoyen de manera directa unos objetivos gasométricos en la ventilación mecánica en el recién nacido prematuro, así como en el recién nacido a término o próximo al término. Hay protocolos generados por consensos de expertos, apoyados en estudios fisiológicos y raciocinio fisiopatológico.

5.1.4.15.3. Recomendación:

22. Se recomienda que los objetivos gasométricos durante la ventilación mecánica para el recién nacido con SDR sean:

- **Normoxemia entre 50–60 mmHg para el recién nacido prematuro y entre 50–70 mmHg para el nacido a término o próximo al término**
- **Normocapnia en sangre arterial entre 35–50 mmHg**
- **Con pH > 7,20 para el recién nacido prematuro y entre 7,25–7,45.**

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.1.4.15.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en la definición de los objetivos gasométricos en los recién nacidos con soporte ventilatorio como tratamiento del SDR del RN.

5.1.4.15.5. Resumen de hallazgos

No existen datos derivados de ECC que apoyen de manera directa unos objetivos gasométricos en la ventilación mecánica en el recién nacido prematuro, así como en el recién nacido a término o próximo al término. La experiencia acumulada, principalmente de numerosos ensayos realizados con otros fines en diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales, establecen de una manera homogénea y mayoritaria los valores gasométricos en sangre arterial para la normocapnia entorno a 35–50 mmHg, con valor de pH entre 7,25–7,45; y consideran como “hipercapnia permisiva” valores más elevados de PaCO₂, siempre con pH > 7,20. Del mismo modo, los valores de PaO₂ para la normoxemia en recién nacidos pretérminos se fijan entre 50–60 mmHg en sangre arterial y para recién nacidos a término entre 50–70 mmHg.

5.1.4.15.6. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

Esta es una pregunta genérica, la cual no es susceptible de responder por una revisión sistemática de la literatura o en un ensayo clínico con asignación aleatoria. La pregunta busca definir los objetivos gasométricos que se deben tener en el recién nacido con SDR que está en ventilación mecánica.

En la búsqueda inicial se identificó la Guía para la Ventilación Mecánica del Recién Nacido realizada por el Servicio de Salud de Andalucía, que abordó la pregunta en el recién nacido pretérmino y a término. Es una recomendación graduada como D (basada en estudios no analíticos y opinión de expertos).

La recomendación fue evaluada por los grupos de expertos, quienes por consenso decidieron adaptar la recomendación de la guía original. No se realizaron modificaciones en los puntos claves de los objetivos gasométricos.

5.1.4.15.7. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad de ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas actuales de habilitación. También se debe contar con equipo para la realización de gasometría sanguínea.

5.1.4.15.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios de identificar unos objetivos gasométricos son: orienta en la decisión de iniciar un soporte ventilatorio, así como en el retiro de este una vez se haya resuelto la lesión y se mantengan los niveles de ventilación y oxigenación deseados. No se considera que presente riesgos.

5.1.4.15.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres refieren no tener preferencia con relación a esta recomendación, consideran que debe ser decisión médica.

5.1.4.15.10. Implicaciones sobre los recursos

Esta recomendación no implica utilizar recursos adicionales, ya que en las Unidades de Cuidado intensivo neonatal, como parte del manejo del recién nacido con SDR, se cuenta con la realización de gases como parte del monitoreo.

Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.15.11.Recomendaciones para investigación

El Grupo Desarrollador de la Guía junto con los expertos temáticos considera que por el momento no hay recomendaciones de investigación.

5.1.4.15.12.Indicadores de adherencia sugeridos

No aplica.

5.1.4.16. Pregunta 23.

5.1.4.16.1. Pregunta

¿En los recién nacidos pretérmino con SDR el uso de xantinas (Teofilina-Cafeína-Aminofilina) como tratamiento coadyuvante, comparado con su no uso, disminuye los desenlaces?

5.1.4.16.2. Respuesta basada en la evidencia

Hay evidencia proveniente de análisis secundarios de un experimento de administración profiláctica de cafeína, que en los RN prematuros con ventilación mecánica por SDR, los sujetos asignados a cafeína fueron extubados más exitosamente, con menor frecuencia de reintubación y una aparente reducción en la incidencia de oxígeno-dependencia.

5.1.4.16.3. Recomendación

23. Se recomienda el uso de cafeína en los recién nacidos pretérmino intubados, de muy bajo peso o con riesgo de desarrollo DBP, en quienes se planifique la extubación endotraqueal, para disminuir la falla en la reintubación y la incidencia de displasia broncopulmonar.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊖⊖

5.1.4.16.4. Alcance y objetivo de la recomendación

Asistir al pediatra y/o al neonatólogo en el tratamiento coadyudante a la ventilación mecánica y posterior a esta en los RNPT con SDR del RN.

5.1.4.16.5. Resumen de hallazgos

Esta pregunta se abordó buscando identificar la efectividad de las metilxantinas como tratamiento coadyuvante en los recién nacidos para el momento de la extubación. Se identificaron tres revisiones sistemáticas de la literatura (70,71) que incluían el tratamiento con metilxantinas. Dos incluían la profilaxis y el tratamiento de la apnea, por lo cual no se incluyeron para generar la recomendación. Una de las revisiones abordó de tema de la profilaxis de la extubación endotraqueal (72), cuyo objetivo fue determinar los efectos del tratamiento profiláctico con metilxantinas sobre el uso de intubación y VPPI y otros efectos secundarios clínicamente importantes en lactantes prematuros sometidos al retiro gradual de la VPPI y en quienes se planifica la extubación endotraqueal.

Los desenlaces principales incluidos en la revisión fueron la falla en la extubación (definida como imposibilidad del destete de la ventilación mecánica o necesidad de reintubación y ventilación mecánica o necesidad de uso de CPAP) y la muerte antes del alta. Los autores identificaron siete ensayos clínicos. Existió heterogeneidad en los ensayos incluidos, hubo un rango amplio de pesos (se incluyeron neonatos desde 500 g hasta menores de 2500 g). En cuatro estudios utilizaron aminofilina o teofilina, en dos estudios utilizaron cafeína, en uno cafeína o teofilina.

Para el desenlace falla en la extubación se incluyeron seis estudios (el estudio CAP 200 (73) no se incluyó porque no midió el desenlace), y el resultado encontrado es que el tratamiento con xantinas (cafeína, teofilina y aminofilina) produce una reducción en la incidencia de falla en la extubación, con una medida de resumen por $RR=0,48$ (IC95 % 0,32-0,71), sin embargo los estudios incluidos tienen alta heterogeneidad ($I^2=68,6\%$). No se identificó reporte para mortalidad. Solo dos estudios buscaron efectos adversos, en uno de estos no hubo casos para reportar, en el otro estudio se reportaron dos eventos (taquicardia y agitación) que requirieron suspensión del tratamiento. La media de la frecuencia cardíaca fue más alta en el grupo de la cafeína (no estadísticamente significativo) pero ningún neonato requirió suspensión del medicamento.

En otro de los estudios incluidos en la revisión sistemática (73) hubo una reducción significativa en la tasa de displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad gestacional ($RR\ 0,81$ (IC95 % 0,70-0,93)). En los desenlaces neurológicos, el estudio CAP 2006 (74), encontró que hubo una disminución en el retardo cognitivo a las 18 a 21 semanas en el grupo de la cafeína $RR\ 0,83$ (IC95 % 0,68-1,01), la tasa de parálisis cerebral $RR\ 0,54$ (IC95 % 0,32-0,92) y en el desenlace combinado de muerte o discapacidad mayor $RR\ 0,85$ (IC95 % 0,73-0,99).

Bancalari escribió una editorial (75) en la revista NEJM en el año 2006 sobre el uso de la cafeína para la apnea de la prematuridad, llamando la atención sobre la gran prescripción de la cafeína en los prematuros y la necesidad de estudios de seguimiento que evaluaran la seguridad del medicamento, para evitar la experiencia de los esteroides con los desenlaces de neurodesarrollo. En los estudios de seguimiento CAP (76,77) no se demostró riesgo en el desarrollo neurológico en los recién nacidos que recibieron cafeína. En el seguimiento a cinco años (96,3 % de los niños se logró seguir), no hubo diferencias en la incidencia de deterioro cognitivo con un $OR=0,97$ (IC95 % 0,61-1,55), tampoco se encontraron diferencias para el desenlace de muerte antes de los cinco años $OR=0,98$ (IC95 % 0,70-1,43). En otra publicación de esta misma cohorte de recién nacidos (78) realizaron un análisis por subgrupos (cafeína para tratamiento de la apnea, como profilaxis de la apnea y para la extubación endotraqueal) encontrando que no existía diferencias en los desenlaces de acuerdo a la indicación de la cafeína, al analizar, según el soporte ventilatorio del recién nacido, se encontraron menos beneficios en el grupo de recién nacidos por lo que no requirieron de ningún soporte ventilatorio comparados con los que recibieron CPAP.

5.1.4.16.6. Relación entre la evidencia y las recomendaciones

La calidad de la evidencia encontrada es de baja calidad con alto riesgo de sesgos. La población de estudio es muy amplia, entre 500 y 2000 g y se encuentra imprecisión con intervalos muy amplios de confianza. Se trata de una recomendación fuerte teniendo en cuenta la potencial utilidad de las xantinas, más específicamente la cafeína para prevenir

apneas y evitar reintubaciones. Aun hace falta evidencia para la disminución del desenlace DBP.

5.1.4.16.7. Requisitos estructurales

Se requiere una Unidad de Cuidado Intensivo neonatal con disponibilidad del suministro de cafeína, así como de dispositivos para la aplicación de CPAP nasal y ventilación mecánica. Debe contar con disponibilidad de personal capacitado, así como de monitoreo continuo, según las normas de actuales habilitación.

5.1.4.16.8. Consideraciones de beneficios y riesgos

Los beneficios inherentes al uso de xantinas son: la estimulación del centro respiratorio con su potencial beneficio en la disminución de las apneas y por ende la intubación, así como todas las consecuencias inherentes a esta. Actualmente no hay evidencia de su seguridad en estudios de seguimiento a largo plazo. Se pueden presentar trastornos electrolíticos principalmente hiponatremia y alteraciones en la tolerancia de la alimentación.

5.1.4.16.9. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Los padres prefieren el tratamiento con xantinas, ya que estas disminuyen la posibilidad de presencia de apneas.

5.1.4.16.10. Implicaciones sobre los recursos

La administración de cafeína, una de las xantinas implicaría recursos adicionales, ya que es un medicamento que no hace parte del plan obligatorio de salud.

5.1.4.16.11. Vigencia de la recomendación

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

5.1.4.16.12. Recomendaciones para investigación

Realizar un ensayo clínico con asignación aleatoria en el cual se evalúe el uso de la cafeína tempranamente en el RNPT con o sin SDR y la disminución de la DBP, en una población más específica.

5.1.4.16.13. Indicadores de adherencia sugeridos

Porcentaje de RNPT con SDR que utilizan xantinas postextubación.

5.6. Referencias Bibliográficas

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

18. Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, et al. Timing of initial surfactant treatment for infants 23 to 29 weeks' gestation: is routine practice evidence based? *Pediatrics*. 2004;113:1593-602.
19. Gregory GA, Kitterman J, Phibbs RH, et al. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressures. *N Engl J Med*. 1971;284:1330-40.
20. Kamper J, Wulff K, Larsen C, et al. Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very low birth-weight infants. *Acta Paediatr*. 1993;82:193-7.
21. Verder H, Robertson B, Greisen G, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1994;331:1051-5.
22. De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:161-7.
23. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011;128:1069-76
24. Sandri F, Plavka R, Ancora G, et al. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125:e1402-9.
25. Reininger A, Khalak R, Kendig JW, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: A randomized controlled trial. *J Perinatol*. 2005;25:703-8.
26. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009;123:137-42.
27. Soll R, Özek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD000141.
28. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):282-8.
29. Engle WA. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008;121:419-32.
30. Recommendations for neonatal surfactant therapy. *Paediatr Child Health*. 2005;10(2):109-16.
31. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010;97:402-17.
32. Kattwinkel J. Surfactant. Evolving issues. *Clin Perinatol*. 1998;25:17-32.
33. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128:e1588-95.
34. Fujiwara T, Adams FH. Surfactant for Hyaline Membrane Disease. *Pediatrics*. 1980;66(5):795-8.
35. Figueras-Aloy J, Quero J, Carbonell-Estrany X, et al. Early administration of the second dose of surfactant (beractant) in the treatment of severe hyaline membrane disease. *Acta Paediatr*. 2001;90:296-301.

36. Pfister RH, Soll R, Wiswell TE. Protein-containing synthetic surfactant versus protein-free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006180. DOI: 10.1002/14651858.CD006180.pub2.
37. Horbar JD, Wright EC, Onstad L, et al. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observed study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993;92:191-6.
38. Hudak ML, Farrell EE, Rosenberg AA, Jung AL, Auten RL, Durand DJ, et al. A multicenter randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(3):396-406.
39. Sinha S, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, Gadzinowski J, Hadju J, Bernstein G, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa in very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005;115:1030-8.
40. Moya F, Gadzinowski J, Bancalari E, Salinas V, Kopelman B, Bancalari A, et al. A multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for the prevention of respiratory distress syndrome in very preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:1018-29.
41. Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T, Robertson B. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease - a pilot study. *Biology of the Neonate* 1990;58:121-6.
42. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskrift for Laeger* 1992;154:2136-9.
43. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD003063. DOI: 10.1002/14651858.CD003063.pub3.
44. Bhandari V, Gavino RG, Nedrelow JH, et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol*. 2007;27:697-703.
45. Szymankiewicz M, Vidyasagar D, Gadzinowski J. Predictors of successful extubation of preterm low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:44-9.
46. Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F84-8.
47. Walsh M, Engle W, Lupton A, et al. Oxygen delivery through nasal cannulae to preterm infants: can practice be improved? *Pediatrics*. 2005;116:857-61.
48. Locke RG, Wolfson MR, Shaffer TH, et al. Inadvertent administration of positive end-expiratory pressure during nasal cannula flow. *Pediatrics*. 1993;91:135-8.
49. Frey B, McQuillan PJ, Shann F, et al. Nasopharyngeal oxygen therapy produces positive end-expiratory pressure in infants. *Eur J Pediatrics*. 2001;160:556-60.

50. Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al. High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics*. 2001;107:1081-3.
51. Morley C, Davis P. Continuous positive airway pressure: current controversies. *Curr Opin Pediatrics*. 2004;16:141-5.
52. De Paoli AG, Morley C, Davis PG. Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F168-72.
53. Robertson NJ, McCarthy LS, Hamilton PA, Moss AL. Nasal deformities resulting from flow driver continuous positive airway pressure. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 1996;75:F209-12.
54. Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, et al. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2006;26: 476–80.
55. Kopelman AE. Airway obstruction in two extremely low birthweight infants treated with oxygen cannulas. *Journal of Perinatology* 2003;23:164-5.
56. Kopelman AE, Holbert D. Use of oxygen cannulas in extremely low birthweight infants is associated with mucosal trauma and bleeding, and possibly with coagulase-negative staphylococcal sepsis. *Journal of Perinatology* 2003;23:94-7.
57. Finer NN. Nasal cannula use in the preterm infant: oxygen or pressure? *Pediatrics*. 2005;116:1216-7.
58. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD006405.
59. Davis PG, Lemyre B, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD003212.
60. Gao WW, Tan SZ, Chen YB, et al. [Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010;12:524-6. [Artículo en chino].
61. Khorana M, Paradeevisut H, Sangtawesin V, Kanjanapatanakul W, Chotigeat U, Ayuthaya JK. A randomized trial of non-synchronized Nasopharyngeal Intermittent Mandatory Ventilation (nsNIMV) vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) in the prevention of extubation failure in pre-term < 1,500 grams. *J Med Assoc Thai* 2008;91 Suppl 3:S136-42.
62. Collins CL, Holberton JR, Barfield C, et al. Randomised controlled trial of high flow nasal cannulae (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) post-extubation in preterm infants <32 weeks' gestation. *J Paediatrics Child Health*. 2012;48:66-7.
63. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD000143.
64. Couser RJ, Ferrara TB, Falde B, et al. Effectiveness of dexamethasone in preventing extubation failure in preterm infants at increased risk for airway edema. *J Pediatr*. 1992;121:591-6.
65. Courtney SE, Weber KR, Siervogel RM, et al. Effects of dexamethasone on pulmonary function following extubation. *J Perinatol*. 1992;12:246-51.

66. Ferrara TB, Georgieff MK, Ebert J, et al. Routine use of dexamethasone for the prevention of postextubation respiratory distress. *J Perinatol.* 1989;9:287-90.
67. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD001146. Epub 2010/01/22
68. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001144
69. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000456.
70. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD000140.
71. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD000432.
72. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD000139.
73. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-21.
74. CAP 2006 Es el estudio anterior
75. Bancalari E. Caffeine for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354:2179-81.
76. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357:1893-902.
77. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA.* 2012;307:275-82.
78. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al. Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr.* 2010;156:382-7.
79. Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:597-602.
80. Halliday HL. Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001:CD000500.
81. Al Takroni AM, Parvathi CK, Mendis KB, et al. Selective tracheal suctioning to prevent meconium aspiration syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;63:259-63.
82. Wiswell TE, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. Unresolved issues. *Pediatr Clin North Am.* 1993;40:955-81.
83. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am.* 1998;45(3):511-29
84. Bhutani VK, Chima R, Sivieri EM. Innovative neonatal ventilation and meconium aspiration syndrome. *Indian J Pediatr.* 2003;70:421-7.
85. Yurdakök M. Meconium aspiration syndrome: do we know? *Turk J Pediatr.* 2011;53:121-9.
86. Yeh Tf. Roentgenographic findings in infants with meconium aspiration syndrome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1979;242(1):60-3
87. Carson BS. Suctioning the meconium-stained infant. *Am J Dis Child.* 1988;142:698-9

Título: Costos Médicos Directos del Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido en Colombia

Autores y su afiliación:

María Ximena Rojas Reyes, MSc.

Magíster en Epidemiología Clínica

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística – Pontificia Universidad Javeriana

Bogotá, Colombia

Correo electrónico: mxrojas@javeriana.edu.co

Viviana Alejandra Rodríguez, MSc.

Estadística – Magíster en Epidemiología Clínica

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística – Pontificia Universidad Javeriana

Bogotá, Colombia

Correo electrónico: viviana.rodriguez@javeriana.edu.co

Diana Carolina Tamayo Fuquen, MD.

Candidata a Magíster en Epidemiología Clínica

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística – Pontificia Universidad Javeriana

Bogotá, Colombia

Correo electrónico: tamayo-diana@javeriana.edu.co

Rodolfo José Dennis Verano, MSc.

Magíster en Epidemiología Clínica

Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística – Pontificia Universidad
Javeriana

Bogotá, Colombia

Correo electrónico: rdennis@javeriana.edu.co

Juan Manuel Lozano León MSc.

Magíster en Epidemiología Clínica

Division of Research, Data and Information,

Florida International University College of Medicine, Miami, USA

Correo electrónico: lozanojm@gmail.com

Catherine Rojas, MD.

Especialista en Neonatología

Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal – Centro Policlínico del Olaya

Bogotá, Colombia

Correo electrónico: catherine.rojasc@gmail.com

Jorge García Harker, MD

Especialista en Neonatología

Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal – Clínica Maternoinfantil San Luis

Bucaramanga, Colombia

Correo electrónico: jgarciaharker@hotmail.com

Jaime Alberto Bastidas, MD

Especialista en Neonatología

Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal – Clínica Farallones

Universidad del Valle

Cali, Colombia

Correo electrónico: baroja28@gmail.com

Luis Alfonso Pérez, MD

Especialista en Neonatología

Departamento de Pediatría – Universidad Industrial de Santander

Unidad Neonatal – Hospital Universitario de Santander

Bucaramanga, Colombia

Correo electrónico: lperezvera@hotmail.com

Autor corresponsal:

María Ximena Rojas Reyes

e-mail: mxrojas@javeriana.edu.co

Cr 7#40-62 piso 2

Tel 3208320 ext 2811

Confidencial- Manuscrito sometido para publicación

Resumen en español

Antecedentes: Alrededor de 32% de los recién nacidos prematuros presenta síndrome de dificultad respiratoria –SDR– y continúa siendo la primera causa de morbilidad en estos pacientes. Su manejo involucra gran consumo de recursos y se relaciona con alta morbilidad por complicaciones y secuelas en el periodo neonatal. En Colombia no se dispone de un registro de costos de atención de esta entidad. Este estudio pretende una primera aproximación a la determinación de costos médicos directos del tratamiento hospitalario del SDR.

Objetivo: Estimar los costos médicos directos de la atención hospitalaria del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros en Colombia.

Métodos: Análisis de costos desde la perspectiva del tercero pagador, sobre información de historias y facturas de 575 recién nacidos prematuros atendidos entre 2009 y 2011 en cinco unidades de cuidado neonatal de Colombia. Se estimaron costos totales para 2011, costo/día e incremento del costo asociado con complicaciones neurológicas y pulmonares.

Resultados: El costo total se estimó en COP 15.853.845 para población general y el doble para menores de 28 semanas de edad gestacional. El costo/día varió entre COP 216.933 y 5.382.069. La displasia broncopulmonar y la hemorragia intraventricular incrementaron el costo/día en más de 26%.

Conclusiones: Los costos totales de la atención hospitalaria de un neonato con SDR superan el valor del producto interno bruto per cápita del país y son mayores en los menores de 28 semanas de edad gestacional al nacer. La presencia de complicación neurológica mostró el mayor incremento del costo/día.

Resumen en inglés

Background: About 32% of preterm infants have respiratory distress syndrome and it remains the leading cause of morbidity of these patients. Therapeutic management involves resource-intensive and high morbidity associated with complications and consequences during the neonatal period. In Colombia, there are no baseline records of healthcare costs of the RDS. This study aims to develop a first approach to the determination of the direct medical costs of hospital treatment of RDS.

Objective: To estimate the direct medical costs of hospital care of respiratory distress syndrome in premature infants in Colombia.

Methods: A a cost analysis from the perspective of the paying agent, on information and billing records of 575 preterm infants treated between 2009 and 2011 in five neonatal care units in Colombia. Total costs were estimated for 2011, cost / day and increased cost associated with neurological and pulmonary complications.

Results: The total cost was estimated at 15,853,845 COP for the general population and twice larger for preterm less than 28 weeks gestational age. Cost / day varied between COP 216,933 and 5,382,069. Bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage increased the cost / day over 26%.

Conclusions: The total hospital cost for caring of a preterm neonate with RDS exceed the value of the gross domestic product per capita in the country and are consistently higher in more premature neonates (28 weeks gestational age at birth or less). The presence of neurological complication showed the greatest increase in the cost / day.

Keywords: "intensive care, neonatal" [MeSH], "cost and cost analysis" [MeSH], "respiratory distress syndrome, newborn" [MeSH].

Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del recién nacido se reconoce como uno de los trastornos de mayor impacto en el periodo neonatal. Alrededor de 32% de los recién nacidos prematuros (RNP) presenta SDR debido a deficiencia de surfactante pulmonar (1). Su incidencia es menor a mayor edad gestacional al momento del nacimiento: de 60% en RNP de 26–28 semanas de gestación, la incidencia puede llegar a 25% en RNP de 30–31 semanas de gestación, mientras que los RN a término rara vez desarrollan SDR (2).

Dada la relación directa con la prematuridad, la incidencia del SDR depende prioritariamente de factores prenatales y condiciones de la madre que la llevan a tener un parto prematuro, como partos prematuros previos, enfermedad periodontal, bajo índice de masa corporal y pobreza, entre otros (2,3). Aún con las mejoras en cuidado prenatal, la frecuencia de partos prematuros, en general, no ha presentado grandes modificaciones, y en países desarrollados parece ir en aumento debido principalmente a la creciente frecuencia de embarazos múltiples producto de la concepción artificial (3). Si bien el SDR asociado a prematuridad no muestra una tendencia clara hacia la disminución, gracias a los avances en el cuidado intensivo neonatal, se ha llegado a una reducción significativa de la mortalidad asociada al SDR, aunque continua siendo una de las principales causas de muerte en el recién nacido prematuro(4). Para el 2007 el SDR fue la octava causa de muerte del recién nacido en los Estados Unidos y sumó el 2,5% del total de muertes neonatales (5). De acuerdo con las estadísticas vitales del DANE para el año 2005, en Colombia murieron 18.250 niños de 37 semanas o menos de gestación, de los cuales el 12,8% tuvieron SDR como diagnóstico asociado a la muerte, casi 3% menos de lo reportado en el 2003(6).

A pesar de la disminución en la mortalidad por SDR persiste gran morbilidad asociada. Muchos RNP desarrollan complicaciones asociadas con el SDR o con su tratamiento, todas ellas con alta probabilidad de discapacidad por secuelas, como problemas respiratorios crónicos (displasia broncopulmonar), ceguera y otros trastornos neurológicos por daño cerebral (1). Es por tanto que el gasto de atención del SDR linda con la inviabilidad tanto en países de medianos como de altos ingresos. El SDR es uno de los 10 diagnósticos más costosos por estancia hospitalaria en Estados Unidos, con un costo promedio por egreso hospitalario de dólares americanos (USD) de 138.224 en el 2007, aproximadamente 15 veces mayor que el cargo promedio por egreso reportado en el mismo año de un recién nacido sano (USD7.182) (7). El impacto de los trastornos respiratorios del RNP, no sólo obedece a su alta incidencia y al costo del manejo intrahospitalario, sino también a su naturaleza crónica, a su relación con mayor morbimortalidad, y a demanda permanente del cuidador en caso de discapacidad asociada con complicaciones neurológicas que dejan secuelas permanentes. Para el año 2000, los trastornos neurológicos eran responsables del 12% de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) totales perdidos por todas las enfermedades y lesiones y se prevé que llegará hasta el 15% en 2020 (8).

Dadas las consecuencias económicas, sociales y de salud que tienen los trastornos respiratorios del RNP, se hace necesario estimar su impacto económico. La cuantificación del consumo de recursos asociados con la atención del SDR y su valuación en unidades monetarias constituye un primer paso para este fin y una base para análisis económicos de tecnologías e intervenciones terapéuticas. Existen pocos estudios publicados en la literatura mundial acerca de la valoración de costos de atención asociados específicamente al manejo de los trastornos respiratorios del RNP

como tal; el mayor número de estudios económicos publicados en este aspecto fueron adelantados en la década de los 80, con la introducción del uso de surfactante en el cuidado neonatal y desarrollados principalmente en el Reino Unido(9,10). Más recientemente se han publicado otros estudios adelantados con el fin de estimar los costos de atención de RNP o asociados a la prematuridad en general, entre los cuales se destacan los realizados por Gilbert y col. en 2003 (11), Kirkby en 2007 (12) y Johnson en 2012(13). Estos estudios han revelado el alto costo asociado con complicaciones del manejo neonatal y si bien pueden servir como referente para una aproximación a la estimación del consumo de recursos por estancia hospitalaria asociado a las complicaciones,, su aplicación en los escenarios de cuidado neonatal colombiano es limitada , las prácticas de manejo, protocolos y tecnologías pueden variar, lo cual se puede ver reflejado en la duración de la estancia de los pacientes en UCIN y por tanto obtener resultados diferentes.

En Colombia no se dispone de un registro basal de costos del manejo intrahospitalario del RNP con SDR, y en consecuencia, tampoco de estudios locales de costo – efectividad de las estrategias de manejo de este perfil de patología. Este estudio, pretende desarrollar una primera aproximación a la determinación de estos costos en el país.

Métodos

Se desarrolló un estudio de costos bajo la perspectiva del tercer pagador. La identificación de eventos generadores de costos se realizó mediante la revisión de historias clínicas y facturas de una cohorte de RNP con diagnóstico de ingreso de SDR, atendidos durante los años 2009 a 2011, en 5 instituciones hospitalarias del país que

cuentan con UCIN. Las instituciones fueron seleccionadas por su interés en participar y se tuvo en consideración el incluir en la muestra instituciones privadas y públicas así como universitarias y no universitarias de diferentes ciudades del país, con el fin de capturar la variabilidad de contrataciones y costos de atención que pueden existir en las diferentes instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) en el país. Se consideraron elegibles historias clínicas de pacientes que cumplieran con los siguientes criterios: diagnóstico principal de SDR (o enfermedad de membrana hialina), puntuación de Apgar mayor de tres a los 10 minutos y edad gestacional de 34 semanas o menos. Se excluyeron historias clínicas de recién nacidos que presentaron al nacer reanimación cardiopulmonar avanzada, malformación congénita (trasposición de grandes vasos, cardiopatía congénita, síndrome de Down, hidrocefalia, mielomeningocele), apnea o hipoxia perinatal y estado potencialmente infectado o infección y las que tuvieron como diagnóstico de egreso sepsis o enterocolitis necrotizante. Se obtuvo información sobre la cobertura de aseguramiento (tipo de régimen de atención según el Sistema de Seguridad Social en Salud colombiano), información clínica general de ingreso (edad gestacional al nacer, vía de nacimiento, diagnóstico de ingreso a UCIN); con manejo clínico y estancia (tipo de soporte ventilatorio, uso de surfactante pulmonar y presencia de complicaciones relacionadas con el SDR durante la hospitalización diagnóstico de DBP o enfermedad pulmonar crónica (EPC), síndrome de escape de aire (SEA), HIV grados III – IV y leucomalacia periventricular (LPV)). Por último, también se obtuvo información relacionada con el egreso (duración de estancia, diagnósticos de egreso y estado vital al egreso).

Para cada historia clínica se obtuvo además la factura generada por la institución hospitalaria al ente asegurador, y a partir de ésta se determinaron los costos directos por

la atención del evento hospitalario. De acuerdo con la información disponible en las facturas, los costos se agruparon según el centro de costos que los generó (estancia, honorarios, laboratorios, imágenes diagnósticas, medicamentos, insumos y procedimientos quirúrgicos). Dada la forma de recolección de la información (histórica), no fue posible realizar conteo del consumo de recursos asociados con cada diagnóstico en particular; muchos de los RNP de la muestra presentaron al menos dos diagnósticos (como complicación pulmonar o neurológica asociada al SDR) durante su estancia en UCIN, por lo cual el análisis se basó en los costos totales reportados en la factura. Los valores reportados en cada factura fueron traídos a valor presente en pesos colombianos (COP) de 2011, se usó el factor deflactor basado en el valor de la canasta familiar (conocido como *gross domestic product*-GDP -) reportado por el Banco Mundial para Colombia (14). A partir de esta información se calculó el costo/día de hospitalización en UCIN para cada caso de acuerdo con los días de estancia. Los resultados de costos se presentan agrupados de acuerdo con los diagnósticos de egreso y según estado vital al egreso (vivo o muerto). Los resultados de costos se presentan en forma global y resumida por estadísticos descriptivos, medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados

Se revisaron en total 625 historias clínicas de pacientes recién nacidos prematuros hospitalizados por SRD, de quienes se obtuvo la información clínica. Sólo se obtuvo información completa de facturación para 575 historias sobre las cuales se desarrolló el análisis. Las características de la muestra estudiada se presentan en la Tabla 1. En su mayoría la muestra correspondió a RNP mayores de 28 semanas de edad gestacional al

nacer, y en la mayor proporción de la muestra la vía de nacimiento fue cesárea. Respecto al régimen de cobertura, la mayor proporción fueron atendidos por el régimen contributivo, seguidos del régimen subsidiado y una muy baja proporción corresponden a otros regímenes de atención; aunque esta tendencia se mantuvo dentro de los subgrupos de edad gestacional, se encontraron diferencias en la distribución en estos grupos ($p < 0.001$) (Tabla 1). Respecto a las variables clínicas, se observa que 59% de los RNP admitidos por SDR no presentaron complicaciones neurológicas o pulmonares durante su estancia; 24.9% de los RNP presentaron DBP o EPC y las complicaciones neurológicas como HIV o LPV se presentaron sólo en 5% de la muestra. Al evaluar la presencia de complicaciones por subgrupos de edad gestacional, se observa mayor incidencia de todas las complicaciones en el grupo de menores de 28 semanas y diferencias estadísticamente significativas en la presencia de DBP o EPC y HIV o LPV. La diferencia en la estancia hospitalaria entre los RNP menores de 28 semanas de gestación y los mayores también resultó ser significativa ($p < 0,001$), con mayor duración en los menores de 28 semanas de gestación al nacer. Respecto al estado al egreso, sólo 12% de la muestra estudiada presentó egreso por muerte, con mayor proporción de muertos en el grupo de RNP < 28 semanas de gestación que en los menos prematuros (43.7% y 5.1% respectivamente). Entre los que egresaron vivos, 67% egresó vivo sin haber presentado las complicaciones neurológicas o pulmonares estudiadas y una proporción mayor de RNP de 28 a 34 semanas presentaron este estado al egreso. Contrario que el egreso vivo con alguna de estas complicaciones, el cual se presentó en más del 40% de los RNP menores de 28 semanas.

Los costos totales y centros de costos según los grupos de edad gestacional al nacer se presentan en la Tabla 2. ; la mayor proporción de costos correspondió al concepto de

estancia, seguida de medicamentos e insumos. Esta distribución se mantiene entre los grupos de edad y también con relación al estado (vivo o muerto) al egreso. Se encontró que los costos totales finales (valor neto de factura) así como los costos por estancia, laboratorios, imágenes diagnósticas y medicamentos fueron sistemáticamente mayores en los RNP <28 semanas al nacer, con una mediana del costo total de más del doble con relación a los RNP de 28 a 34 semanas.

Dado que se identificó la estancia como la mayor responsable del consumo de recursos (56%), los análisis se realizaron con base en el valor estimado del costo/día. Las tablas 3 y 4 presentan los costos/día de estancia hospitalaria, según los diferentes diagnósticos y grupos de diagnósticos, para los RNP con SDR según su estado al egreso (vivo y muerto respectivamente). Comparativamente, se observa que la mediana del costo/día del SDR sin complicaciones es casi 3 veces mayor en aquellos RNP que mueren en comparación con los que no (\$680.310 versus \$2.160.847). En forma similar, los costos/día en presencia de complicaciones pulmonares como SEA y DBP/EPC casi duplican el costo/día en los casos de RNP que egresan muertos en comparación con los que sobreviven.

Entre los RNP que egresan vivos (Tabla 3), el valor de costo/día más alto se presentó en los RNP que además del SDR tuvieron diagnóstico de complicación pulmonar como SEA o DBP/EPC y diagnóstico de complicación neurológica (HIV/PLV). Este valor, fue especialmente mayor en quienes tuvieron diagnóstico de SEA; sin embargo, dado el número tan pequeño de casos que contribuyen a estas observaciones es muy probable que la estimación carezca de precisión y al incrementar el número de casos el valor medio real del costo/día cambie. Entre los que egresan por muerte (Tabla 4), llama la atención que los costos/día más altos se presentan igualmente en los casos de SDR con

diagnóstico de SEA, pero en este grupo hay un mayor número de observaciones, en comparación con la información sobre los egresos vivos.

Se estimó el costo/día adicional ante la presencia de complicación pulmonar o complicación neurológica en un RNP que ingresa a la UCIN por diagnóstico de SDR. En la Tabla 5 se presenta el incremento obtenido en los valores mínimo, máximo y de la mediana del costo/día ante la presencia de cada diagnóstico adicional. Se observa que la presencia de complicación neurológica dada por diagnóstico de HIV o PVL es lo que más incrementa el valor mediano del costo/día (COP \$538.306 adicionales/día), seguido de la presencia de SEA (COP \$179.485 adicionales/día). En los RNP que finalmente fallecieron, se observa que el costo incremental más alto en la mediana del costo/día se presentó ante la presencia de complicaciones pulmonares (COP 882.556 adicionales/día con SEA y COP 743.111 adicionales/día con DBP/EPC).

Discusión

Este estudio hace una aproximación a la realidad de los costos asociados al tratamiento intrahospitalario de los RNP que presentan SDR durante el periodo neonatal en Colombia. Se basa en una muestra representativa de historias clínicas y facturas finales, de este tipo de pacientes atendidos en cinco instituciones hospitalarias del país que cuentan con UCIN habilitada, en las cuales se admiten indistintamente pacientes de los diferentes regímenes de aseguramiento para la atención de salud del país. Por tanto, sus hallazgos constituyen un buen punto de partida hacia la valoración de los costos médicos directos de la atención hospitalaria por esta causa en el país.

De acuerdo con los hallazgos de este estudio, el costo total por el manejo intrahospitalario de los RNP con SDR presenta una variabilidad importante y depende

en su mayor parte de la estancia hospitalaria que contribuye con más del 56% de los cargos totales de la factura final. La mediana del costo total tanto en la muestra general como en los subgrupos de edad estudiados, supera el valor del ingreso bruto per cápita de COP12'000.000, establecido para Colombia en 2011. Es difícil evaluar comparativamente estos costos de atención hospitalaria con otros evaluados en el país, dado que actualmente no existen muchos estudios adelantados en Colombia sobre costos del manejo intrahospitalario en entidades similares en la población pediátrica o en las UCIN del país. Se encontró un estudio publicado por Alvis y col., en 2005(15) quienes realizaron un análisis económico sobre el tratamiento de la neumonía en niños menores de dos años e incluyeron dentro de su información los costos de la atención intrahospitalaria de la neumonía. Estos autores, tomaron la información de cuatro hospitales pediátricos de referencia en tres ciudades del país (Cartagena, Bogotá y Medellín), y estimaron los costos médicos directos de la atención hospitalaria en USD\$411 para la neumonía viral y en USD\$562 para la neumonía bacteriana a precios de 2002, lo cual equivale a 3'010.223 COP y 4'116.168 COP de 2011 respectivamente. Un valor considerablemente menor que el encontrado en nuestro estudio para la atención hospitalaria del SDR en el RNP.

Al evaluar los costos/día según la presencia o no de complicaciones pulmonares o neurológicas, así como por la edad gestacional al nacer, no se identificó un patrón claro de la distribución de estos costos, y, en algunos casos, fueron mayores en los RNP que cursan sin complicaciones y en otros en los que cursan con una o dos complicaciones. Como es de esperarse, el valor mediano del costo/día siempre fue menor en los RNP que cursaron sin complicaciones asociadas, con valores mínimo y máximo entre COP 216.933 y COP 2.028.161; si se considera que la estancia y los costos totales de

atención fueron significativamente mayores en los RNP menores de 28 semanas de edad gestacional al nacer, se puede especular que el mayor costo/día del SDR está relacionado con la edad gestacional. El incremento en la estancia hospitalaria de los RNP menor de 28 semanas de gestación que presentan SDR, en comparación con los RNP mayores, ha sido claramente documentado en la literatura y ha aumentado en la última década a raíz de los avances en el cuidado neonatal, especialmente con la introducción del surfactante pulmonar que ha llevado a una reducción importante en la mortalidad de RNP más pequeños (16,17). Estos RNP requieren de mayores y más complejas intervenciones para mantener su vida, entre las que se cuentan, además de soporte ventilatorio continuado y la terapia de remplazo con surfactante para asegurar una adecuada oxigenación tisular, soporte cardiovascular con terapia vaso-activa para mantener la adecuada perfusión de órganos, control de la infección y soporte nutricional (18). Todas estas medidas están asociadas con mayor consumo de recursos que se reflejan en el valor del costo/día. Nuestros hallazgos concuerdan con lo que ha sido presentado anteriormente en la literatura mundial; el estudio adelantado por Gilbert y col. (11) para determinar los costos de manejo hospitalario asociados a la prematuridad - sin restricción a la condición de SDR- estimó el costo promedio de manejo hospitalario de RNP de 25 semanas de gestación en USD202.700 en 1996, con una reducción en más de USD 20mil en RNP entre las semanas 36 y 38 de gestación (11).

La variabilidad en el costo/día encontrado en este análisis para los RNP que cursan con SDR sin complicaciones pulmonares o neurológicas, puede deberse a que este valor está representando el consumo adicional de recursos por el tratamiento de otros eventos clínicos no contemplados en este estudio, como son el cierre del ductus arterioso persistente y el tratamiento de infecciones nosocomiales, entre otros. Dada la falta de

información detallada sobre la presencia y duración de estos eventos clínicos, las estimaciones de costos no fueron controladas o ajustadas teniendo en cuenta estas variables, por tanto no se puede documentar con exactitud la proporción de la estancia y del costo atribuible a estos eventos, sin embargo desde su selección la muestra se controló por la presencia de sepsis o de ECN, que son las infecciones asociadas con más altos costos y aumento de estancia hospitalaria en el periodo neonatal(11,13,19), por lo que es poco probable que estas entidades estén influenciando el costo/día.

Con respecto a la aproximación para identificar un costo incremental asociado a cada una de las complicaciones pulmonares o neurológicas, el presente estudio muestra que el mayor incremento en el costo/día se presenta ante el diagnóstico de complicaciones neurológicas como HIV o LPV seguido por la presencia de SEA y DBP respectivamente. Estos hallazgos concuerdan parcialmente con lo reportado en estudios similares. El más reciente estudio publicado sobre costos médicos directos del cuidado prenatal (Johnson y col. en 2012), mostró igualmente que la presencia de lesión cerebral se asoció con aumento en el costo de hospitalización de USD12.048 ($p = 0.005$) seguido por la presencia de NEC y DBP respectivamente (13). Klinger y cols. encontraron que la presencia de DBP es la principal causa de aumento en la estancia hospitalaria en los RNP; los RN de muy bajo peso al nacer con DBP y sin comorbilidades adicionales tuvieron una estancia promedio ajustado de 98,2 días (19). La presencia de una sola morbilidad neonatal (sepsis, HIV, PDA o NEC) aumentó la estancia en 4 a 13 días (19).

El alto costo adicional por presencia de SEA encontrado en nuestro estudio no ha sido documentado anteriormente en la literatura, lo cual constituye un hallazgo de particular importancia para nuestro país; tanto el neumotórax como el enfisema pulmonar

intersticial tienen un gran potencial de ser prevenidos al estar altamente relacionados con las prácticas de ventilación mecánica (20,21), y se ha demostrado ampliamente en la literatura que su incidencia puede ser menor al adoptar estrategias de ventilación mecánica protectoras de pulmón o estrategias no invasivas como la presión positiva continua en la vía aérea administrada por la nariz (22-24).

Por último, llama la atención que el costo/día en los RNP que finalmente fallecen fue sistemáticamente mayor que los que sobreviven al egreso, y que además presentan en promedio el menor número de días de estancia y una mayor proporción entre los RNP <28 semanas de edad gestacional al nacer. Esto no encuentra mayor sustento en la literatura, pero se puede explicar por el hecho que los RNP presentan gran vulnerabilidad por su inmadurez y los más pequeños cursan con SDR más grave (25), son hemodinámicamente más inestables (26), presentan mayor riesgo de complicaciones pulmonares y especialmente neurológicas, su sistema inmune es igualmente inmaduro por lo que son más susceptibles a presentar infecciones durante los primeros días de vida (27), todo esto requiere de mayores intervenciones y por ende un mayor consumo de recursos sin que se garantice su supervivencia.

Es importante discutir potenciales limitaciones que tiene este estudio; desde el punto de vista de la información recolectada desde la historia clínica, podemos decir dos cosas: 1) el hecho de haber limitado la recolección a los diagnósticos y variables relacionadas con las complicaciones neurológicas y pulmonares no permitió hacer un análisis del impacto en los costos que pueden tener otras complicaciones propias del periodo neonatal como la infección nosocomial y el ductus arterioso como ejemplo, ni conducir un análisis multivariados en los cuales la estancia y los costos se pudieran estimar en forma ajustada de acuerdo con estas covariables; sin embargo, teniendo en

consideración que las UCIN sobre las que se tomó la muestra estudiada cuentan con bajas tasas de incidencia de infecciones nosocomiales, lo que se ha documentado en estudios previos en los que estas mismas UCIN han participado (28), este aspecto podría tener un efecto importante las estimaciones medias de la estancia y los costos. 2) Al ser información recolectada en forma retrospectiva no fue posible hacer un conteo más exacto del consumo de recursos asociado a cada complicación o diagnóstico que se presenta en el periodo neonatal, sin embargo es muy poco probable que dentro de un estudio prospectivo en el cual la información de consumo de recursos se obtenga en forma concurrente, se pueda hacer una diferenciación entre los recursos consumidos por cada diagnóstico en particular, lo que hace esta aproximación metodológica válida y que ha sido la misma seguida por varios autores que han estimado los costos en las UCIN(12,13).

Conclusiones

La estimación de costos médicos directos de la atención hospitalaria del SDR en el RNP, basado en una muestra de cinco UCIN del país, mostró que dicho costo supera en la mayoría de los casos el valor del producto interno bruto per cápita del país en 2011. Sin embargo, los costos totales son variables y no siguen un patrón claro frente a la presencia o no de complicaciones neurológicas ni pulmonares.

La principal fuente de consumo de recursos en la población general y por subgrupos de edad fue la estancia hospitalaria, seguido de los medicamentos e insumos.

Los costos totales así como el valor de costo/día fueron sistemáticamente menores en los RNP entre 28 y 34 semanas de gestación al nacer, que proporcionalmente sobrevivieron más y cursaron sin presentar complicaciones neurológicas o pulmonares

en el periodo neonatal. Ante la presencia de complicaciones neurológicas se incrementa el costo/día casi al doble, algo similar ocurre ante la presencia de DBP, lo cual concuerda con análisis previos realizados en otros países.

Se encontró un alto incremento en el costo/día asociado al diagnóstico de SEA, algo que no se encuentra documentado claramente en otros estudios, por lo que se constituye un hallazgo relevante que amerita una evaluación más profunda para identificar las causas de los costos a los que se asocia.

Este estudio representa una fuente de información válida para ser usada en futuras evaluaciones económicas que se adelanten en el país sobre intervenciones en los RNP y abre la puerta a realizar estudios de costos de atención en las UCIN en los que se contemplen además de las complicaciones neurológicas y pulmonares, otros posibles eventos generadores de costos en el tratamiento del RNP.

Agradecimientos

A COLCIENCIAS y a la Pontificia Universidad Javeriana por el apoyo financiero para la realización del análisis económico para el cual este estudio generó la información necesaria.

A María Sacramento Esquerro Auxiliar de Enfermería, Unidad de Neumología del HUSI y Pilar Andrea López, Bacterióloga, Estudiante de Administración en Salud por su trabajo en la recolección y digitación de la información sobre historias clínicas y facturas.

A las directivas de las instituciones hospitalarias: Hospital Universitario de San Ignacio; Centro Policlínico del Olaya, Clínica Farallones, Clínica Materno Infantil San Luis y

Hospital Universitario de Santander por permitir la revisión de historias clínicas y facturas de los RNP atendidos en sus instituciones.

Al programa de Doctorado en *Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica* del Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva; Universitat Autònoma de Barcelona, España. A/Prof MX Rojas es candidata a doctorado de éste programa.

Referencias

- (1) National Heart, Lung, and Blood Institute Web site. What is respiratory distress syndrome? Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/rds/rds_all.html. Accessed Septiembre/21, 2010.
- (2) Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Jr, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Jun;166(6 Pt 1):1629-41; discussion 1641-5.
- (3) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
- (4) Mac Dorman M., Mathews T.J. Recent Trends in Infant Mortality in USA. National Center for Health and Human Services. 2008 2008 Oct.
- (5) Heron M, Sutton P, Xu J, Ventura S, Strobino D, Guyer B. Annual Summary of Vital Statistics: 2007. *Pediatrics* 2010(125):4-15.
- (6) Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Estudios Postcensales: Proyecciones Nacionales y Departamentales de Población 2005-2020. 2009.
- (7) CHRT. The Cost Burden of Disease. Issue Brief January 2010. Available at: Disponible en: <http://www.chrt.org/publications/price-of-care-2010/issue-brief-2010-01-the-cost-burden-of-disease/> acceso,. Accessed September, 2010.
- (8) Organización Mundial de la Salud. Carga de los trastornos neurológicos, mentales y conductuales. Informe sobre la salud en el mundo 2001. Available at: http://med.unne.edu.ar/catedras/smental/pdf/capitulo2_oms.pdf. Accessed September.

- (9) Roberts T, the Extracorporeal Membrane Oxygenation Economics Working Group on behalf of the Extracorporeal Membrane Oxygenation Trial Steering Group. Economic evaluation and randomised controlled trial of extracorporeal membrane oxygenation: UK collaborative trial. *BMJ* 1998(317):911-916.
- (10) Tubman T, Halliday H, Normand C. Cost of surfactant replacement treatment for severe neonatal respiratory distress syndrome: a randomised controlled trial. *BMJ* 1990(301):842-845.
- (11) Gilbert W, Nesbitt T, Danielsen B. The Cost of Prematurity: Quantification by Gestational Age and Birth Weight. *Obstet Gynecol* 2003(102):488-492.
- (12) Kirkby S, Greenspan J, Kornhauser M, Schneiderman R. Clinical outcomes and cost of the moderately preterm infant. *Adv Neonatal Care* 2007;2(2):80 - 7.
- (13) Johnson T, Patel A, Jegier B, Engstrom J, Meier P. Cost of Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2012 Aug 18;[Epub ahead of print].
- (14) 2012; Available at: <http://data.worldbank.org/indicador/NY.GDP.MKTP.CD>.
- (15) Alvis N, de la Hoz F, Higuera A, Pastor D, Di Fabio J. Costos económicos de las neumonías en niños menores de 2 años de edad, en Colombia. *Rev Panam Salud Pública* 2005;17(3):178-83.
- (16) Choi YY, Park JY, Cho CY, Ma JS, Hwang TJ. Changes of neonatal mortality rate between 'pre' and 'post' surfactant period. *J Korean Med Sci* 1999 Feb;14(1):45-51.
- (17) Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR, et al. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 Mar;90(2):F128-33.
- (18) Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr;157(4 Pt 1):1332-1347.
- (19) Klinger G, Sirota L, Lusky A, Reichman B. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants is associated with prolonged hospital stay. *J Perinatol* 2006 Oct;26(10):640-644.
- (20) Klingenberg C, Wheeler KI, Davis PG, Morley CJ. A practical guide to neonatal volume guarantee ventilation. *J Perinatol* 2011 Sep;31(9):575-585.

(21) Mulder EE, Lopriore E, Rijken M, Walther FJ, Te Pas AB. Changes in Respiratory Support of Preterm Infants in the Last Decade: Are We Improving? *Neonatology* 2012 Jan 4;101(4):247-253.

(22) Ramanathan R, Sardesai S. Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2008 May;28 Suppl 1:S41-6.

(23) Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2)(2):CD002271.

(24) Cools F, Askie LM, Offringa M, Asselin JM, Calvert SA, Courtney SE, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2010 May 28.

(25) Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Sep;96(5):F343-7.

(26) Sehgal A. Haemodynamically unstable preterm infant: an unresolved management conundrum. *Eur J Pediatr* 2011 Oct;170(10):1237-1245.

(27) Rojas MA, Efird MM, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondon MA, et al. Risk factors for nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol* 2005 Aug;25(8):537-541.

(28) Efird MM, Rojas MA, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondon MA, et al. Epidemiology of nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol* 2005 Aug;25(8):531-536.

Confidencial - Manuscrito sometido para publicación

Tablas

Tabla 1. Características de la muestra

Característica	RNP con SDR N= 575	<28 semanas N=103 17.9%	28 a 36 semanas N=472 82.1%	P
Edad al nacer (<i>media, DE</i>)	30.5 (3.1)	25.9 (2.7)	31.5 (2.2)	
Tipo de parto <i>n (%)</i>				0,988
Cesárea	491 (85.4)	88 (85.4)	403 (85.4)	
Vaginal	84 (14.6)	15 (14.6)	69 (14.6)	
Tipo de aseguramiento <i>n (%)</i>				0,001
Régimen contributivo	426 (74.2)	92 (90.2)	334 (70.8)	
Régimen subsidiado	133 (23.2)	8 (7.8)	125 (26.5)	
Regímenes especiales	7 (1.2)	1 (1)	6 (1.3)	
Medicina prepagada/Particular	8 (1.4)	1 (1)	7 (1.5)	
Otros diagnósticos durante la estancia <i>n (%)</i>				
DBP ó EPC	143(24.9)	50 (48.5)	93 (19.7)	< 0,001
SEA	46(8)	12 (11.7)	34 (7.2)	0.132
HIV grados III & IV ó LPV	32 (5.6)	21 (20.4)	11 (2.3)	<0,001
Estado al egreso <i>n (%)</i>				< 0,001
Vivo con complicaciones	165(29)	45 (41.7)	120 (25.4)	
Vivo sin complicaciones	341 (59)	13 (12.6)	328 (69.5)	
Muerto ^{§§}	69 (12)	45 (43.7)	24 (5.1)	
Estancia (días) <i>media(DE)</i>				
Global	27 (22)	40 (31)	25(19)	< 0,001

RNP: Recién nacido prematuro; SDR: Síndrome de dificultad respiratoria; HIV:hemorragia intraventricular; DE: Desviación estándar; LPV:leucomalacia periventricular; DBP: Displasia broncopulmonar; EPC Enfermedad pulmonar crónica; SEA:síndrome de escape de aire(neumotórax, neumomediastino o enfermedad pulmonar intersticial); La mortalidad durante el evento hospitalario fue de 12%.

Tabla 2. Costos médicos directos de la atención intrahospitalaria de recién nacido prematuros con SDR según tipo de rubro.

Tipo de rubro	Mediana (RI)			
	Total	(%)	<28 semanas	28 a 36 semanas
Estancia	8'623.290 (12'865.100)	56	19'099.163 (29'317.593)	7'611.535 (10'250.439)
Honorarios médicos	99.630 (213.009)	1	49.075 (241.350)	102.096 (193.567)
Laboratorios	489.000 (930.009)	3	1'555.416 (1'778.270)	383.192 (697.318)
Imágenes diagnósticas	536.336 (806.602)	3	1'281.107 (16'674.100)	474294 (614.401)
Medicamentos/ insumos	5'775.395 (7'695.049)	35	12.294.300 (14'179.254)	4'998.854 (6'127.908)
Procedimientos quirúrgicos	0 (23.466)	0	0 (767.213)	0 (0)
Total	15.853.845 (22.683.822)		35.371.742 (47.107.446)	13.234.724 (18.269.406)

Tabla 3. Costo/día en pesos colombianos de 2011, de la atención hospitalaria asociada al SDR y sus complicaciones neurológicas y pulmonares, en RNP que egresan vivos.

Diagnósticos durante la estancia	N	min COP*	máximo COP	mediana COP
SDR [†]	341	56.000	2.028.161	680.310
SDR +DBP [‡] /EPC [§]	118	48.246	2.086.604	788.246
SDR +SEA [¶]	25	569.017	2.034.260	859.795
SDR +SEA+DBP/EPC+HIV ^{**} /LVP ^{††}	2	832.128	1.023.257	927.693
SDR +SEA+DBP/EPC	5	848.881	1.433.731	948.599
SDR +DBP/EPC+HIV/LPV	10	450.422	1.821.408	1.067.492
SDR +HIV/LPV	3	865.760	2.007.455	1.218.616
SDR +SEA+HIV/LPV	2	1.050.139	1.691.807	1.370.973

*COP Pesos colombianos

[†] SDR Síndrome de dificultad respiratoria

[‡]DBP Displasia broncopulmonar

[§]EPC Enfermedad pulmonar crónica

[¶]SEA Síndrome de escape de aire

^{**}HIV Hemorragia intraventricular

^{††}LVP Leucomalacia periventricular

Tabla 4. Costo/día en pesos colombianos de 2011, de la atención hospitalaria asociada al SDR y sus complicaciones neurológicas y pulmonares, en RNP que mueren.

Diagnósticos durante la estancia	N	min COP*	máximo COP	mediana COP
SDR [†]	42	216.933	5.382.069	2.160.847
SDR+DBP [‡] /EPC [§]	4	1.294.287	1.673.027	1.417.736
SDR+HIV [¶] /LPV ^{**}	8	1.195.141	2.745.502	1.734.001
SDR+SEA ^{††} +DBP/EPC	1	1.926.947	1.926.947	1.926.947
SDR+SEA+HIV/LPV	4	1.747.226	2.863.001	2.277.923
SDR+SEA	7	1.295.048	2.517.952	2.300.292

*COP Pesos colombianos

† SDR Síndrome de dificultad respiratoria

‡DBP Displasia broncopulmonar

§EPC Enfermedad pulmonar crónica

¶ HIV Hemorragia intraventricular

** LVP Leucomalacia periventricular

†† SEA Síndrome de escape de aire

Tabla 5. Costo/día incremental ante la presencia de complicaciones pulmonares y neurológicas en RNP con SDR según edad gestacional al nacer

Diagnóstico adicional	28-36 semanas			< 28 semanas		
	Incremento mediana	Min	Max	Incremento mediana	Min	max
SEA [*]	\$ 179.485	\$ 513.017	\$ 6.099	\$ 882.556	\$ 1.078.115	\$ 844.925
DBP [†] /EPC [‡]	\$ 107.936	\$ (7.754)	\$ 58.443	\$ 743.111	\$ 1.077.354	\$ 3.709.042
HIV [§] /LPV [¶]	\$ 538.306	\$ 809.760	\$ (20.706)	\$ 316.265	\$ 978.208	\$ 1.072.475

* SEA Síndrome de escape de aire
 † DBP Displasia broncopulmonar
 ‡ EPC Enfermedad pulmonar crónica
 § HIV Hemorragia intraventricular
 ¶ LVP Leucomalacia periventricular

Confidencial- Manuscrito sometido para publicación

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study

Rodolfo J Dennis^{1*}, Luis Caraballo², Elizabeth García³, María X Rojas⁴, Martín A Rondon⁴, Adriana Pérez^{5,6}, Gustavo Aristizabal⁷, Augusto Peñaranda³, Ana M Barragan¹, Velky Ahumada² and Silvia Jimenez²

Abstract

Background: While it is suggested that the prevalence of asthma in developed countries may have stabilized, this is not clear in currently developing countries. Current available information for both adults and children simultaneously on the burden and impact of allergic conditions in Colombia and in many Latin American countries is limited. The objectives of this study were to estimate the prevalence for asthma, allergic rhinitis (AR), atopic eczema (AE), and atopy in six Colombian cities; to quantify costs to the patient and her/his family; and to determine levels of Immunoglobulin E (IgE) in asthmatic and healthy subjects.

Methods: We conducted a cross-sectional, population-based study in six cities during the academic year 2009–2010. We used a school-based design for subjects between 5–17 years old. We carried out a community-based strategy for subjects between 1–4 years old and adults between 18–59 years old. Serum samples for total and antigen-specific (IgE) levels were collected using a population-based, nested, case–control design.

Results: We obtained information on 5978 subjects. The largest sample of subjects was collected in Bogotá (2392). The current prevalence of asthma symptoms was 12% (95% CI, 10.5–13.7), with 43% (95% CI, 36.3–49.2) reporting having required an emergency department visit or hospitalization in the past 12 months. Physician diagnosed asthma was 7% (95% CI, 6.1–8.0). The current prevalence of AR symptoms was 32% (95% CI, 29.5–33.9), and of AE symptoms was 14% (95% CI, 12.5–15.3). We collected blood samples from 855 subjects; 60.2% of asthmatics and 40.6% of controls could be classified as atopic.

Conclusions: In Colombia, symptom prevalence for asthma, AR and AE, as well as levels of atopy, are substantial. Specifically for asthma, symptom severity and absence from work or study due to symptoms are important. These primary care sensitive conditions remain an unmet public health burden in developing countries such as Colombia.

Background

There is data from epidemiological studies, mostly from middle and high income countries, that suggests the disease burden due to asthma may have stabilized or even decreased [1–3]. It is not clear, however, if the same tendency would be observed in low to middle income countries, or by that matter, for allergic rhinitis (AR) and atopic eczema (AE) as well [4–6]. Additionally, “new” associations, potentially causal, may keep disease burden increasing in different regions [7–13].

Given the potentially inaccurate inferences when extrapolating research findings from different countries, especially on allergic conditions where the “drivers” of risk may be substantially different and vary dramatically among regions of the same country [14], it is crucial to have national estimates of epidemiological trends in these conditions. This is particularly important in Latin America, where the diversity of environmental conditions is high [15]. Colombia is a country of over 41 million inhabitants, predominantly urban (72%), where about 30% live in the four largest cities (Bogotá, Medellín, Cali and Barranquilla). Similar to other countries in the Andean region (Venezuela, Ecuador, Peru, Bolivia), Colombia is experimenting changes consistent with a society in transition, with an aging population, where the

* Correspondence: rjdennis@cardioinfantil.org

¹Research Department, Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, Carrera 13 B N° 163–85. Torre A, tercer piso, Bogotá, Colombia
Full list of author information is available at the end of the article

main causes for death are chronic diseases. Colombia's GDP, life expectancy, mortality rates and other basic health indicators are closer to those of Peru and Ecuador [16].

For Colombia, while previous research on asthma and other allergic conditions can serve as a good base for comparisons [5,6,17-19], there is limited information available for both adults and children simultaneously on the current burden and impact of allergic conditions. This is the case as well for many Latin American countries, and certainly for those in the Andean and Caribbean regions.

The objectives of this study were to estimate the current prevalence of asthma, AR, AE and atopy in six Colombian cities; to quantify costs to the patient and her/his family; and to determine levels of Immunoglobulin E (IgE) in asthmatic and healthy subjects.

Methods

Study design

We conducted a cross-sectional, population-based survey with an ancillary nested case-control study, in six Colombian cities: Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali, Medellín, and San Andrés Island. Inclusion criteria were men or women aged 1-59 years old. Exclusion criteria included: (i) people confined in acute care hospitals or institutions for the chronically ill or for the disabled at the time of the study, and (ii) people with an altered mental state, dementia, or mentally challenged, because of the difficulty in collecting and assuring validity of information. The protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee at Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología in Bogotá, Colombia (IORG0006438).

Sampling frame and sampling strategy

The sampling strategy differed based on subject age. First, we used a school-based design with a multistage cluster sampling to select children and adolescents (5-17 years old) that included representative samples from both private and public schools. The 2007 Colombian census was used as the sampling frame for randomization [20]. Since enrollment information was not available from all schools, two multistage probabilistic sampling strategies were implemented. For those schools with enrollment information, a probability proportional to size without replacement was implemented using enrollment for the cumulative total method [21], within city strata, school type (private or public), and education level. For those schools without enrollment information, multistage probabilistic sampling was carried out using simple random selection within strata of city, school type and education level. Within a school, a grade level was randomly selected and then one class group was randomly selected. All children and adolescents within the selected class group were invited to participate. A self-administered

questionnaire was given to adolescents (13-17 years old) at their school. Parents of children (5-12 years old) were interviewed at home by study personnel.

Second, we carried out a community-based strategy to select subjects 1-4 and 18-59 years old. The homes of the randomly selected children and adolescent from the school-based design were considered "index" dwellings. We used a systematic approach to select eligible and consenting neighboring households close to the "index" dwelling. We contacted different households as necessary to include about four randomly selected subjects, each one from different households, for each "index" dwelling.

Third, we implemented a nested, case-control design based on asthma symptoms within this population-based study to assess the frequency of atopy. We defined a "case" as any subjects who answered yes to having asthma symptoms and a "control" as any subject who (i) reported not having had symptoms of asthma, allergic rhinitis, or atopic eczema in the last year; *and* (ii) reported no previous medical diagnosis of asthma, allergic rhinitis or atopic eczema. Additional consent to donate a blood sample of 3-10 mL was asked to all identified cases and controls. Cases and controls were frequency-matched by age group, gender, and city.

Sample size

Sample size calculations were based on the Colombian population estimated from the 2005 national census and the estimated prevalence for each of the three diseases in a previous study in Colombia [17]. A sampling error between 1%-2% and a type I error of 0.05 was used. We estimated that 6,000 subjects proportionally allocated by population number in all six cities could give sufficient precision for nationwide estimates. Similarly, it was calculated that close to 10% of the surveyed subjects would be eligible for blood sampling for allergen-specific IgE antibody (sIgE) testing and total IgE (tIgE) determination [17].

Questionnaire and data collection

Data collection took place during the academic year 2009-2010. The questionnaires were similar to those in a previous study [17]. Questions used were originally developed and validated by the International Study of Asthma and Allergy in Children initiative (ISAAC) [22]. We included a "does not know/does not respond" option in the questionnaire, and assumed for analysis as a "NO" answer. The calculations provided in the text and in the tables include this proportion of responses in the denominator of all prevalence estimates.

We added questions on absenteeism from school or work, health care consultants, and out-of-pocket costs.

The definitions for current and past disease symptoms used for prevalence estimations were the following:

Asthma symptoms in the last year: Have you (or your child) had wheezing, or whistling in the chest in the past 12 months?

Past (lifetime) asthma symptoms: Have you (or your child) ever had wheezing or whistling in the chest at any time in the past?

Allergic rhinitis symptoms in the last year: In the past 12 months, have you (or your child) had a problem with sneezing or a running or blocked nose, when you (or your child) DID NOT have a cold or the flu?"

Past (lifetime) allergic rhinitis symptoms: Have you (or your child) ever had a problem with sneezing or a running or blocked nose, when you (or your child) DID NOT have a cold or the flu?"

Atopic eczema symptoms in the last year: "Have you (or your child) had this itchy rash at any time in the past 12 months?" and answered positively to the question, "Has this itchy rash at any time affected any of the following places: the folds of the elbows, behind the knees, in front of the ankles, under the buttocks, or around the neck, ears or eyes?". These questions were preceded by: "Have you (have your child) ever had a skin rash which was coming and going for at least six months?"

Past (lifetime) atopic eczema symptoms: Have you (have your child) ever had a skin rash which was coming and going for at least six months?"

The definitions for disease severity and previous medical diagnosis of the three conditions were identical to those previously used in other ISAAC studies and can be found at <http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1>.

Immunoglobulin E (IgE) analysis

Serum samples were shipped following cold-chain standards to the Institute for Immunological Research at the University of Cartagena where all laboratory analyses took place. For each sample, total IgE (tIgE) and allergen-specific IgE antibody (sIgE) assays against *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis* were performed using ImmunoCap system (Phadia) and following the technical instructions of the manufacturer. Atopy was defined as (i) tIgE levels greater than 100 kU/l or (ii) sIgE to *Blomia tropicalis* or *Dermatophagoides pteronyssinus* equal or greater than 0.35 kUA/l.

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out at the Pontificia Universidad Javeriana in Bogotá and at the University of Texas Health Science Center at Houston. For the random sampling, weights (the inverse of the selection probability of each observation) were calculated to account for differential inclusion probabilities due to the complex design; for this, information was obtained on the number of enrolled students during the 2009–2010 academic years in combination with the Colombian census bureau projections for year 2009. For the total sample, in addition to the previous weights, post-stratification weight adjustments were calculated to ensure that city, age, and gender composition in the sample was the same as in the sampling frame and census projections. Prevalence estimates are adjusted by city, age and gender. All the analyses took the form of weighted statistics with their 95% confidence intervals using the Taylor series linearization method for variance estimation [23]. Weighted percentages are reported for categorical variables. For continuous variables, weighted medians and inter-quartile range are reported. The Wilcoxon rank-sum test and chi-square statistics were used for statistical inference in the nested case–control study.

Results

We obtained information on 5978 subjects (Table 1). In the school-based phase, 40.9% of schools, randomly selected, participated. In the community-based phase, participation ranged from 40%-70% between cities. In the nested case–control study, 53.4% of eligible case and 15.5% of eligible controls participated. The frequency of the "does not know/does not respond" option varied, but was below 3% for all questions in the questionnaire.

Asthma

The current prevalence of asthma symptoms varied between cities and by age group, but tended to be similar between genders (Table 2). Overall, the prevalence was 12% (95% CI, 10.5-13.7). Variations by city and age group, but not by sex, were also found for the lifetime accumulated prevalence of asthma symptoms (Table 3); the overall lifetime accumulated prevalence of asthma symptoms was 23% (95% CI, 21.1-24.8). The overall prevalence of physician-diagnosed asthma (Table 4) was much lower than symptom-based prevalence (7%; 95% CI, 6.1-8.0). Disease severity was high among those reporting asthma symptoms in the past 12 months; the prevalence reporting night awakenings due to symptoms was 58% (95% CI, 50.3-65.3), out of which 29% (95% CI, 23.7-34.3) reported symptoms 1–3 nights per week in the previous 12 months. Additionally, 43% (95% CI, 36.3-49.2) of subjects with reported asthma symptoms also reported

Table 1 Distribution of Subjects According to Sex, Age, Education and City in Colombia (2009–2010, n = 5978)

Variable	No.	% ^a	95% CI ^b	
Gender				
Male	2370	48.52	46.45	50.60
Female	3608	51.48	49.40	53.55
Age, yr				
1 – 4	466	7.09	6.76	7.43
5 – 17	1486	24.83	22.56	27.10
18 – 59	4026	68.08	66.01	70.15
Education				
None	29	0.65	0.40	0.90
Elementary School	3582	55.96	53.99	57.92
Middle/High School	1515	29.07	27.12	31.02
Associate Degree	290	5.74	5.05	6.43
College	361	7.92	7.08	8.76
Other ^c	26	0.56	0.33	0.78
Missing	5	0.11	0.01	0.21
City				
Barranquilla	700	8.72	7.98	9.46
Bogotá	2392	54.00	52.00	56.00
Cali	1021	16.32	15.15	17.49
Bucaramanga	453	3.81	3.34	4.29
San Andrés	401	0.51	0.45	0.58
Medellín	1011	16.63	15.13	18.13

^a Weighted Percentage (city, age and gender distribution of the general population).

^b CI: Confidence Interval.

^c Other: Doctorate, Masters, Police Academy, Art School, Security Training, Technician, etc.

Table 2 Prevalence of Asthma Symptoms in the Last Year According to Age, Sex and City in Colombia (2009 – 2010, n = 5978)

Variable	No.	Yes	% ^a	95% CI ^b	
Age, yr					
1 - 4	466	90	18.98	15.18	22.78
5 – 17	1486	256	16.78	11.30	22.26
18 - 59	4026	401	9.68	8.69	10.66
Gender					
Male	2370	298	12.13	9.41	14.86
Female	3608	448	12.07	10.47	13.67
City					
Barranquilla	700	119	14.52	11.85	17.19
Bogotá	2392	281	11.35	9.43	13.27
Cali	1021	133	13.35	10.98	15.72
Bucaramanga	453	72	13.95	10.00	17.89
San Andrés	401	42	11.70	7.38	16.02
Medellín	1011	99	11.63	5.20	18.06
Overall ^c	5978	747	12.10	10.54	13.66

^a Weighted Percentage (city, age and gender distribution of the general population).

^b CI: Confidence Interval.

^c Adjusted by age, sex and city.

Table 3 Lifetime Prevalence of Asthma Symptoms According to Age, Sex, and City in Colombia (2009–2010, n = 5978)

Variable	No.	Yes	% ^a	95% CI ^b	
Age, yr					
1 - 4	466	175	36.51	31.83	41.19
5 – 17	1486	469	30.48	24.14	36.81
18 - 59	4026	780	18.83	17.52	20.14
Gender					
Male	2370	584	22.85	19.95	25.75
Female	3608	840	23.09	20.72	25.46
City					
Barranquilla	700	169	22.10	18.74	25.45
Bogotá	2392	527	21.71	19.04	24.38
Cali	1021	283	26.22	23.18	29.26
Bucaramanga	453	137	28.37	23.12	33.63
San Andrés	401	91	23.09	17.93	28.26
Medellín	1011	217	23.13	17.10	29.16
Overall ^c	5978	1424	22.97	21.11	24.83

^a Weighted Percentage (city, age and gender distribution of the general population).

^b CI: Confidence Interval.

^c Adjusted by age, sex and city.

requiring an emergency department visit or hospitalization in the last year.

Allergic rhinitis

There was a tendency in the current prevalence of AR symptoms to vary between cities and by age group (greatest in those 5–17 years old) (Table 5). Overall, the prevalence

Table 4 Prevalence of Physician-Diagnosed Asthma According to Age, Sex and City in Colombia (2009–2010, n = 5978)

Variable	No.	Yes	% ^a	95% CI ^b	
Age, yr					
1 - 4	466	52	9.19	6.52	11.86
5 – 17	1486	149	8.59	5.50	11.68
18 - 59	4026	280	6.30	5.50	7.09
Gender					
Male	2370	201	6.98	5.51	8.45
Female	3608	280	7.16	5.92	8.39
City					
Barranquilla	700	76	9.98	7.57	12.39
Bogotá	2392	137	5.84	4.36	7.30
Cali	1021	86	8.66	6.51	10.82
Bucaramanga	453	53	10.29	7.10	13.49
San Andrés	401	46	11.28	7.34	15.21
Medellín	1011	83	7.11	5.19	9.02
Overall ^c	5978	481	7.07	6.12	8.02

^a Weighted Percentage (city, age and gender distribution of the general population).

^b CI: Confidence Interval.

^c Adjusted by age, sex and city.

Table 5 Prevalence of Allergic Rhinitis Symptoms in the Last Year According to Age, Sex and City in Colombia (2009–2010, n = 5978)

Variable	No.	Yes	% ^a	95% CI ^b	
Age, yr					
1 - 4	466	145	30.44	25.96	34.91
5 - 17	1486	655	46.93	40.00	53.85
18 - 59	4026	1099	26.31	24.84	27.79
Gender					
Male	2370	749	31.07	27.63	34.52
Female	3608	1150	32.34	29.52	35.16
City					
Barranquilla	700	220	28.73	24.98	32.49
Bogotá	2392	758	32.61	29.16	36.05
Cali	1021	283	26.54	23.48	29.60
Bucaramanga	453	183	39.48	33.42	45.53
San Andrés	401	128	30.82	25.33	36.30
Medellín	1011	327	33.77	28.11	39.42
Overall ^c	5978	1899	31.72	29.51	33.94

^a Weighted Percentage (city, age and gender distribution of the general population).

^b CI: Confidence Interval.

^c Adjusted by age, sex and city.

was 32% (95% CI, 29.5-33.9). The lifetime accumulated prevalence of AR symptoms was 38% (95% CI, 35.9-40.3). Among subjects reporting AR symptoms in the last year, the prevalence of physician diagnosed AR was 14% (95% CI, 12.4-16.1). The prevalence of allergic rhinoconjunctivitis during the previous year was 20% (95% CI, 19.0-21.0).

Atopic eczema

The prevalence of AE symptoms in the last 12 months tended to vary little between cities or by age group, but tended to be larger for females (Table 6). Overall, the prevalence of AE in the last 12 months was 14% (95% CI, 12.5-15.3). The lifetime prevalence of AE symptoms was 24% (95% CI, 21.0-26.3), and the prevalence of physician diagnosed AE was 6% (95% CI, 4.8-6.3). The prevalence of those reporting one or more night awakenings per week in the previous year due to AE symptoms was 13% (95% CI, 9.3-15.9).

Disease burden

Asthma was clearly the condition that generated the largest amount of out-of-pocket monthly expenditures (reported by 67% of asthmatic subjects). Asthma was also responsible for the highest frequency of reported absenteeism within the last six months from work or school, both for subjects and caregivers (Table 7); the median value of days away from school/work referred by asthma subjects was 4 days and 3 days for caregivers in the previous 6 months due to asthma. The most frequent cause for physician consultations within the past year was due to asthma symptoms (72%; 95% CI, 63.2-80.2).

Table 6 Prevalence of Atopic Eczema Symptoms^c, in the Last Year According to Age, Sex and City in Colombia (2009–2010, n = 5978)

Variable	No.	Yes	% ^a	95% CI ^b	
Age, yr					
1 - 4	466	102	19.53	15.76	23.30
5 - 17	1486	307	18.99	14.06	23.92
18 - 59	4026	478	11.45	10.39	12.51
Gender					
Male	2370	334	12.39	10.64	14.14
Female	3608	553	15.31	13.08	17.55
City					
Barranquilla	700	85	11.02	8.42	13.62
Bogotá	2392	335	13.60	11.25	15.95
Cali	1021	151	13.50	10.97	16.03
Bucaramanga	453	81	16.21	11.95	20.47
San Andrés	401	59	13.69	9.89	17.49
Medellín	1011	176	16.23	13.36	19.10
Overall ^d	5978	887	13.89	12.45	15.33

^a Weighted Percentage (city, age and gender distribution of the general population).

^b CI: Confidence Interval.

^c Itchy rash during the last year affecting at least one of the characteristic places on body.

^d Adjusted by age, sex and city.

Atopy

We were able to collect blood samples from 855 subjects; 399 with asthma symptoms in the last year, and 456 controls. Table 8 shows that levels of tIgE and sIgE (against *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*) were higher among cases than controls. Sixty percent of cases and 41% of controls were classified as atopic. Subjects with asthma symptoms and with current

Table 7 Disease Burden Associated with Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Eczema in Colombia (2009–2010)

Variables	Categories	% ^a	Median ^b (IQR) ^c
Subjects reporting monthly out-of-pocket expenditures, past 6 months	Asthma	67.0	39,957 (80,756)
	Allergic Rhinitis	56.7	25,613 (43,098)
	Atopic Eczema	62.8	19,765 (47,577)
Subjects reporting days away from work/school, past 6 months	Asthma	55.7	3.98 (5.4)
	Allergic Rhinitis	32.9	2.78 (3.5)
	Atopic Eczema	17.7	4.52 (5.9)
Caregiver's with days away from work/school, past 6 months	Asthma	43.4	2.96 (5.5)
	Allergic Rhinitis	26.8	2.29 (4.0)
	Atopic Eczema	13.0	4.74 (11.6)
Subjects reporting physician consultations, past 12 months	Asthma	71.7	n/a ^d
	Allergic Rhinitis	60.5	n/a ^d
	Atopic Eczema	64.1	n/a ^d

^a Weighted Percentage of those subjects with disease symptoms in the previous 12 months.

^b Colombian pesos of 2009.

^c IQR: Interquartile range.

^d n/a: not applicable.

Table 8 Total IgE and Specific IgE Against *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus* Levels by Case or Control Status in Colombia (2009–2010)

Description	Asthma Cases n = 399	Controls n = 456	P-value
Total IgE (kU/l), median (IQR ^a)	122.0 (340.80)	50.3 (121.00)	<0.0001 ^b
Subjects above cutoff ^c , No. (%)	212 (53.13%)	149 (32.68%)	<0.0001 ^d
Specific IgE BT (kUA/l), median (IQR ^a)	0.1 (4.11)	0.01 (0.15)	<0.0001 ^b
Subjects above cutoff ^c , No. (%)	164 (41.10%)	89 (19.52%)	<0.0001 ^d
Specific IgE DP (kUA/l), median (IQR ^a)	0.15 (12.48)	0.03 (0.14)	<0.0001 ^b
Subjects above cutoff ^c , No. (%)	184 (46.12%)	95 (20.83%)	<0.0001 ^d

^a IQR: Interquartile range.

^b Wilcoxon rank-sum test.

^c Cutoff level: Total IgE 100 kU/l.

^d Chi-square test.

^e Cutoff level: Specific IgE 0.35 kUA/l.

symptoms of AR and AE had a prevalence of atopy of 63% (95%CI: 53%-72.5%).

Discussion

This cross-sectional study describes the prevalence of asthma, AR and AE symptoms in six Colombian cities, as well as their severity and burden. It provides as well the prevalence of atopy in asthmatic subjects, and in subjects without these conditions. The study is important because it is able to provide this information in subjects between 1 and 59 years of age. Additionally, this study is uniquely poised to generate vital surveillance information in Colombia, and increases the understanding of the public health burden due to these conditions in developing countries.

The current study used the same questions as the ISAAC initiative worldwide, and was conducted in the same cities in Colombia as a previous study from the same research group eleven years ago [17]. However, differences in age groups, methods and in data analysis, as well as in allergens used for sIgE, preclude a formal comparison between the two surveys, or with others conducted previously in Colombia and abroad. Thus, contrasts discussed here can only suggest potential tendencies over time. Our study suggests that the prevalence of symptoms of all three conditions is increasing in Colombia. This tendency towards an increase is similar to that found in ISAAC studies over an average of 8 years in the region; for the 13–14 age group, Latin America was one of the few regions in the world (with Africa) that had more centres increasing prevalence of all three diseases simultaneously [4]. The wide variations observed in this study in the prevalence of the three conditions, as well as those observed between cities and for the different age groups, have been found previously elsewhere [24], as well as for Latin American countries [25]. These differences

suggest that local factors may dramatically alter the prevalence of these conditions, and they can include a wide number of both genetic and environmental characteristics acting simultaneously and synergistically. The study by Mallol et al [25] that included three cities in Colombia (Bogota, Cali, Barranquilla), did not find a positive associations between asthma and the socioeconomic variables studied (latitude, altitude, national gross income, poverty). The Isaac III study in Bogota, however, found that asthma symptoms were correlated with the presence of a cat in the home, higher maternal education, watching television 1 to 2 hours per day, and the use of acetaminophen and antibiotics in the last year [18]. In that same study, rhinoconjunctivitis symptoms were associated with previous acetaminophen and antibiotic use, and higher maternal education and cesarean birth [26]. Additional risk factors in Latin America have also been postulated and described in detail by Cooper et al elsewhere [27,28].

The prevalence of current asthma symptoms (12%) seems to have increased in Colombia with respect to results obtained 11 years ago (10%) [16]. The age group where asthma symptoms were most frequent in both surveys is the 1–4 year old group. It is likely that some of these symptoms correspond to wheezing episodes associated with respiratory viral infections early in life [29]; recent evidence, however, also suggest that bronchial obstruction during acute respiratory infection in childhood is clearly associated with subsequent asthma, especially among school-aged children at risk for repeated asthma exacerbations [30], making it relevant to quantify and to include in epidemiological studies. In the current survey we found an increase in current asthma symptoms for those subjects 5–17 years of age. In the ISAAC I-III 13–14 age group, similar increases were found in Latin America for Mexico, Costa Rica, Panama, Chile, and Argentina [4].

Disease severity for asthma remains high when compared with results 11 years ago. This may be due to under-diagnosis of asthma; in both surveys, the frequency of physician diagnosis is very low when compared to symptom-based prevalence, especially for subjects below age 18 years of age, suggesting limited access to specialized health care in these age groups. Suboptimal asthma control can be another explanation for persistent disease severity, due to lack of general physician awareness on current guidelines on effective treatment strategies for asthma [31,32]. Disease burden to the patient and the caregiver was important in our study, with more of 60% of asthma patients reporting out-of-pocket expenses. Inappropriate ambulatory care of subjects with asthma can also be associated with increased hospitalization due to exacerbations; asthma is an ambulatory care sensitive condition where the need for hospitalization can be a marker of inappropriate health care [33]. Additionally, the mean

number of days lost from work or school is our study is consistent with moderate persistent asthma, a stage of severity associated with substantial health care costs and hospitalizations in previous studies in the literature [34,35].

While the presence of asthma independent of increased IgE levels is not uncommon [36], the majority (60%) of subjects with asthma symptoms in the past year met the criteria for atopy in our study. This is lower than the frequency obtained in the previous study in 1999 (76%), but still high. The frequency of atopy may vary between regions and countries, which is expected because it depends on environmental and genetic factors [37]. There were statistically significant differences in atopy between cases and a control group in our study. In our population, the high frequency of atopy among controls may be explained in part because of exposure to helminths, mainly *Ascaris lumbricoides* infections, early in life [38]. Nematode exposure induces specific IgE responses and increases total IgE levels. In the tropics, permanent exposure to mite allergens and parasite infections during childhood may induce sIgE to cross-reacting allergens from mites and *Ascaris* [39,40].

The prevalence of AR symptoms also seems to have increased with respect to the previous study (from 23% to 32%) [17], but with a modest increase compared to a more recent survey in three Colombian cities that used the same ISAAC methodology during 2002 [41]. The larger increase in AR symptoms (than that seen for asthma symptoms) is in line with the ISAAC I-III comparisons in Latin America, where more centres had an increase for AR than for asthma [4]. With 28% current prevalence of rhinoconjunctivitis in children 5–17 years old (data not shown), Colombia would be among the countries in the region with the largest prevalence, as detected by ISAAC methodology [4,6,41]. Similarly, the prevalence of AE symptoms (14%) increased markedly in comparison to results obtained 11 years ago (4%). The current prevalence of AE symptoms has increased as well when compared with results obtained for Colombia during 2002 in the 6–7 and 13–14 year old population [5].

Our study has limitations. First, results may not be extrapolated to children not attending school or living in rural dwellings in Colombia. Second, the community-based strategy was not random and selection bias is possible if subjects willing to participate were also more likely to have one of the conditions under study, biasing results towards higher disease prevalence. While we do not have information on non-participants to evaluate this possibility, we used a systematic approach to select eligible and consenting neighboring households, and subjects within households were randomly selected. Third, our choice of controls to assess differences in atopy (excluding those with allergic rhinitis and atopic eczema) can be

questioned; while such exclusions may have biased the prevalence of atopy in the control group below that in the source population of cases, we believe that exclusion of these two conditions provide a better estimate of the prevalence of atopy in the population sampled. Fourth, given that we used two allergens to diagnose atopy by sIgE (extracts from *D. pteronyssinus* and *B. tropicalis*), it is possible that the effects of cross reacting antibodies were more relevant. Differences of allergen sensitization between patients and controls could have been greater if we had included other allergens of interest, such as *Dermatophagoides farinae*, but financial limitations and the population-based design precluded this.

Conclusions

Our results show that in contrast to more affluent countries [42–44], these allergic conditions are a significant problem in urban cities in Colombia, that severity of asthma is substantial, and that levels of atopy are highly associated with asthma symptoms. Since the allergic component of asthma seems to be important, consideration should be given to its evaluation during diagnosis. Additionally, results of this work support the increasing evidence that the prevalence of asthma and other allergic diseases in Latin America is high [26], even though the climate and hygiene conditions are different than those of industrialized countries. Future research in the field should look for common risk factors acting at different times in developed and developing countries.

Competing interests

All authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgements

This work was made possible by funding from Colciencias grant 540–2008, and by unrestricted research grants from MSD, Astra-Zeneca, GlaxoSmithKline, and Sanofi-Aventis. Dr Pérez was supported by a research supplement [Grant 3R37CA057030-20S1] from NCI during the conduction of this study and by the Michael & Susan Dell Foundation [Grant 8075] during the writing of this manuscript. Neither Colciencias nor any of the other sponsors had any role in the conception, design, analysis, interpretation of data, drafting the article or approving the final manuscript version to be published.

We are indebted to Angelica Prieto and Cristina Venegas for their unstinting work in many of the study procedures, to Laura Bellamy for data analysis assistance, to all schools principals, teachers, parents and subjects for donating their time for this study, and to Hector Restrepo, Epidemiologist, for his work in data base creation, management, and analysis. We also thank Alberto Jurado and Alba Y. Díaz for data collection and randomization.

Author details

¹Research Department, Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, Carrera 13 B N° 163-85. Torre A, tercer piso, Bogotá, Colombia. ²Institute for Immunological Research, University of Cartagena, 6 No. 36-100, Cartagena, Colombia. ³Fundación Santa Fe de Bogotá, Avenida 9 N° 117-120, second floor, Bogotá, Colombia. ⁴Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N° 40-62, second floor, Bogotá, Colombia. ⁵The University of Texas Health Science Center at Houston, School of Public Health, Division of Biostatistics, 1616 Guadalupe Street Suite 6.300, Austin, TX 78701, USA. ⁶Michael & Susan Dell Center for Healthy Living, 1616 Guadalupe Street Suite 6.300, Austin, TX

78701, USA. ⁷Pediatrics Department, Universidad El Bosque, Carrera 7 B Bis No. 132 – 11, Bogotá, Colombia.

Authors' contributions

RJD conceived the study and had primary responsibility for design, overall planning, interpretation, and drafted the manuscript. LC participated in the conception, design, interpretation, analysis of data, and drafting the manuscript. EG participated in the conception, design, interpretation, analysis of data, and revised the manuscript. MXR participated in the design, analysis of data and drafting the manuscript. MAR participated in the design of the study, helped with planning data collection, performed the statistical analysis and revised the manuscript. AP participated in the design of the study, overall planning of data collection, helped with statistical analysis and drafting the manuscript. GA participated in the design, interpretation and analysis of data, and revised the manuscript. AP participated in the design, interpretation of data and helped revise the manuscript. AM B participated in the design, coordinated data collection, helped with interpretation and data analysis and revised the manuscript. VA participated in data analysis, laboratory assays, participated in the interpretation of data and revising of the manuscript. SJ participated in data analysis, laboratory assays, the interpretation of data and revising of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Received: 10 June 2011 Accepted: 2 May 2012

Published: 2 May 2012

References

- Eder W, Ege MJ, von Mutius E: **The asthma epidemic.** *N Engl J Med* 2006, **355**:2226–2235.
- Lawson JA, Senthilselvan A: **Asthma epidemiology: has the crisis passed?** *Curr Opin Pulm Med* 2004, **11**:79–84.
- Von Hertzen L, Haahtela T: **Signs of reversing trends in the prevalence of asthma.** *Allergy* 2005, **60**:283–292.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H, ISAAC Phase Three Study Group: **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of Asthma, Rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood.** *Lancet* 2006, **368**:733–743.
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI: **Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC phase three.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**:1251–1258.
- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J: **Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three.** *Allergy* 2009, **64**:123–148.
- Ford ES: **The epidemiology of obesity and asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**:897–909.
- Thompson CC, Clark S, Camargo CA: **BMI and asthma severity among adults presenting to the emergency department.** *Chest* 2003, **124**:795–802.
- Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF: **Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data.** ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001, **17**:436–443.
- Devereux G, Seaton A: **Diet as a risk factor for atopy and asthma.** *J Allergy Clin Immunol* 2005, **115**:1109–1117.
- Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland SK: **The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC).** *Int J Epidemiol* 2001, **30**:173–179.
- Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R: **Antibiotic use in early childhood and the development of asthma.** *Clin Exp Allergy* 1999, **29**:766–771.
- Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG: **Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis.** *Eur Respir J* 2000, **16**:817–823.
- Solé D, Wandalsen G, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK: **Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)-phase III.** *J Pediatr (Rio J)* 2006, **82**:341–346.
- McCarthy M: **Researchers call for more research into Asthma in Latinamerica.** *Lancet* 2003, **361**:1797.
- WHO/PAHO. Health indicators, Andean Region: http://ais.paho.org/hiph/viz/Indicadoresdesalud_regionandina_esp.asp. Accessed March 11, 2012.
- Dennis R, Caraballo L, García E, Aristizabal G, Córdoba H, Rodríguez MN, Rojas MX, Orduz C, Cardona R, Blanco A, Egea E, Verbel C, Cala LL: **Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004, **93**:568–574.
- García E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodríguez-Martínez CE, Sarmiento OL, Satizabal CI: **Prevalence of and Factors Associated with Current Asthma Symptoms in School Children aged 6–7 and 13–14 years old in Bogota, Colombia.** *Pediatr Allergy Immunol* 2008, **19**:307–314.
- Rodríguez C, Sossa M, Goss CH: **Factors associated with severe disease in a population of asthmatic children in Bogotá, Colombia.** *J Asthma* 2008, **45**:141–147.
- Investigación de educación formal. DANE. Departamento administrativo nacional de estadística [http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&task=category§ionid=47&id=79&Itemid=261], Accessed March 26, 2009.
- Särndal, C. E., Swensson, B., & Wretman, J: **Introduction to more complex estimation problems.** In *Model Assisted Survey Sampling*. New York, PA: Springer-Verlag; 1992:172–190.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC: **International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods.** *Eur Resp J* 1995, **8**:483–491.
- Woodruff RSA: **simple method for approximating the variance of a complicated estimate.** *J Am Stat Assoc* 1971, **66**:411–414.
- Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR: **Asthma: epidemiology, etiology and risk factors.** *CMAJ* 2009, **181**:181–190.
- Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camosano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C: **Regional variation in asthma symptom prevalence in Latinamerican children.** *J Asthma* 2010, **47**:644–650.
- Peñaranda A, Aristizabal G, García E, Vásquez C, Rodríguez-Martínez CE. **Rhinoconjunctivitis prevalence and associated factors in school children aged 6–7 and 13–14 years old in Bogota, Colombia.** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012, Jan 31.[E-publication ahead of print]
- Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Strachan DP, Anderson HR, Rodriguez EA, Gaus DP: **Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America.** *Clin Exp Allergy* 2004, **34**:845–852.
- Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML: **Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity.** *Allergy* 2009, **64**:5–17.
- Caudri G, Wijga A, Schipper MA, Hoekstra M, Postma D, Koppelman G: **Predicting the long term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at pre-school age.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**:903–910.
- Martínez FD: **The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march.** *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009, **37**:249–251.
- Neffens H, Fritscher C, Schacht FC, Chiarella P, Soriano JB, Mechali D: **Asthma control in Latin America: the asthma insights and reality in Latin America (AIRLA) survey.** *Rev Panam Salud Publica* 2005, **17**:191–197.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST: **Worldwide severity and control of asthma in children and adults.** *J Allergy Clin Immunol* 2004, **114**:40–47.
- Caminal J, Starfield B, Sanchez E, Casanova C, Morales M: **The role of primary care in preventing ambulatory care sensitive conditions.** *Eur J Public Health* 2004, **14**:246–251.
- Godard P, Chanez P, Siraudin P, Nicoloyannis N, Guru G: **Costs of asthma are correlated with severity: a 1 year prospective study.** *Eur Respir J* 2002, **19**:61–67.
- Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guibert TW, Grant E: **The burden of asthma in the United States.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**:1044–1049.
- Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC: **Total IgE levels and asthma prevalence in the US population.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**:447–453.
- Weynmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, García-Marcos L, Gotua M, Gratzou C, van Hage M, von Mutius E, Riiikjær MA, Rzehak P, Stein RT, Strachan DP, Tsanakas J, Wickens K, Won GW, ISAAC Phase Two Study Group: **Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children.** *Am J Respir Crit Care Med* 2007, **176**:565–574.
- Acevedo N, Erier A, Briza P, Puccio F, Ferreira F, Caraballo L: **Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic**

- patients in a tropical environment. *Int Arch Allergy Immunol* 2011, **154**:195–206.
39. Acevedo N, Sánchez J, Erler A, Mercado D, Briza P, Kennedy M, Fernandez A, Gutierrez M, Chua KY, Cheong N, Jiménez S, Puerta L, Caraballo L: **IgE cross-reactivity between *Ascaris* and domestic mite allergens: the role of tropomyosin and the nematode polyprotein ABA-1.** *Allergy* 2009, **64**:1635–1643.
 40. Caraballo L, Acevedo N: **Allergy in the tropics: the impact of cross-reactivity between mites and ascaris.** *Front Biosci* 2011, **E3**:51–64.
 41. Solé D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF: **Prevalence of rhinitis related symptoms in Latin American children – results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three.** *Pediatr Allergy Immunol* 2010, **21**:127–136.
 42. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, Pena AA, Monge RB, Suárez-Varela MM, Varela AL, Cabanillas PG, Garrido JB: **Stabilization of Asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren in Spain.** *Allergy* 2004, **59**:1301–1307.
 43. Shayck V, Smit HA: **The prevalence of asthma in children: a reversing trend.** *Eur Respir J* 2005, **26**:647–650.
 44. Weiland SK, Pearce N: **Asthma prevalence in adults: good news?.** *Thorax* 2004, **59**:637–638.

doi:10.1186/1471-2466-12-17

Cite this article as: Dennis *et al.*: Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine* 2012 **12**:17.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Prophylactic Probiotics to Prevent Death and Nosocomial Infection in Preterm Infants

Mario A. Rojas, Juan M. Lozano, Maria X. Rojas, Viviana A. Rodriguez, Martin A. Rondon, Jaime A. Bastidas, Luis A. Perez, Catherine Rojas, Oscar Ovalle, Jorge E. Garcia-Harker, Maria E. Tamayo, Gloria C. Ruiz, Adriana Ballesteros, Maria M. Archila and Mauricio Arevalo

Pediatrics 2012;130:e1113; originally published online October 15, 2012;
DOI: 10.1542/peds.2011-3584

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/130/5/e1113.full.html>

PEDIATRICS is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1948. PEDIATRICS is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2012 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



Prophylactic Probiotics to Prevent Death and Nosocomial Infection in Preterm Infants

AUTHORS: Mario A. Rojas, MD, MPH,^a Juan M. Lozano, MD, MSc,^b Maria X. Rojas, RN, MSc,^c Viviana A. Rodríguez, MSc (Gand),^c Martin A. Rondon, MSc,^c Jaime A. Bastidas, MD,^d Luis A. Perez, MD,^e Catherine Rojas, MD,^f Oscar Ovalle, MD,^g Jorge E. Garcia-Harker, MD,^h Maria E. Tamayo, MD, MSc,ⁱ Gloria C. Ruiz, MD,^j Adriana Ballesteros, MD,^k Maria M. Archila, MD,^g and Mauricio Arevalo, MD^d

^aDepartment of Pediatrics, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; ^bDivision of Research, College of Medicine, Florida International University, Miami, Florida; ^cDepartment of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ^dClínica Los Farallones/Remedios, Universidad del Valle, Cali, Colombia; ^eDepartamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia; ^fPoliclínico del Olaya, Bogotá, Colombia; ^gSaludCoop, Bogotá, Colombia; ^hClínica San Luis, Bucaramanga, Colombia; ⁱDepartamento de Pediatría, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia; ^jDepartamento de Pediatría, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; and ^kFundación Valle de Lili, Cali, Colombia

KEY WORDS

probiotics, preterm infants, nosocomial infection, *Lactobacillus reuteri*

ABBREVIATIONS

CSF—cerebral spinal fluid
CI—confidence interval
GI—gastrointestinal
NEC—necrotizing enterocolitis
NI—nosocomial infection
RR—relative risk

(Continued on last page)



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Several meta-analyses evaluating probiotics in preterm infants suggest a beneficial effect for the prevention of necrotizing enterocolitis and death, but less for nosocomial infection. *Lactobacillus reuteri* may reduce these outcomes because of its immunomodulation and bactericidal properties.



WHAT THIS STUDY ADDS: Although *L reuteri* did not appear to decrease the rate of death or nosocomial infection, the trends suggest a protective role consistent with the literature. Feeding intolerance and duration of hospitalization were significantly decreased in premature infants ≤ 1500 g.

abstract

BACKGROUND AND OBJECTIVE: It has been suggested that probiotics may decrease infant mortality and nosocomial infections because of their ability to suppress colonization and translocation of bacterial pathogens in the gastrointestinal tract. We designed a large double-blinded placebo-controlled trial using *Lactobacillus reuteri* to test this hypothesis in preterm infants.

METHODS: Eligible infants were randomly assigned during the first 48 hours of life to either daily probiotic administration or placebo. Infants in the intervention group were administered enterally 5 drops of a probiotic preparation containing 10^8 colony-forming units of *L reuteri* DSM 17938 until death or discharge from the NICU.

RESULTS: A total of 750 infants ≤ 2000 g were enrolled. The frequency of the primary outcome, death, or nosocomial infection, was similar in the probiotic and placebo groups (relative risk 0.87; 95% confidence interval: 0.63–1.19; $P = .376$). There was a trend toward a lower rate of nosocomial pneumonia in the probiotic group (2.4% vs 5.0%; $P = .06$) and a nonsignificant 40% decrease in necrotizing enterocolitis (2.4% vs 4.0%; $P = .23$). Episodes of feeding intolerance and duration of hospitalization were lower in infants ≤ 1500 g (9.6% vs 16.8% [$P = .04$]; 32.5 days vs 37 days [$P = .03$]).

CONCLUSIONS: Although *L reuteri* did not appear to decrease the rate of the composite outcome, the trends suggest a protective role consistent with what has been observed in the literature. Feeding intolerance and duration of hospitalization were decreased in premature infants ≤ 1500 g. *Pediatrics* 2012;130:e1113–e1120

In NICUs, nosocomial infection (hospital-acquired bloodstream infection, urinary tract infection, pneumonia, and meningitis) is associated with increased morbidity and mortality.¹⁻⁴ Preterm infants are especially vulnerable to infections because of their immature skin/mucosal barrier and immune response, as well as their exposure to the hospital milieu that promotes gastrointestinal (GI) colonization with bacterial pathogens.⁵⁻⁸ Translocation of indigenous pathogenic enteric organisms through the intestinal wall results in bloodstream infection, with the potential for infecting the lungs, cerebral spinal fluid (CSF), or other sterile sites in the body.^{9,10} Aspiration of oropharyngeal secretions containing bacterial pathogens can lead to nosocomial pneumonia in preterm infants who had variable degrees of dysphagia or have been exposed to mechanical ventilation.¹¹ Colonization of the GI tract with probiotics (nonpathogenic anaerobic bacteria) competitively inhibits attachment of bacterial pathogens, decreasing their likelihood for colonization and translocation, therefore preventing life-threatening infections.¹²⁻¹⁶ Several systematic reviews and meta-analyses of randomized trials evaluating the use of probiotics in preterm infants suggest a beneficial effect for the prevention of necrotizing enterocolitis (NEC) and death but less for nosocomial infection.¹⁷⁻²¹

The aim of this study was to determine whether prophylactic administration of *Lactobacillus reuteri* to preterm infants reduces the incidence of the composite outcome of death or nosocomial infection (NI). We chose *L reuteri* because it is found naturally in humans and has been studied well with evidence to support its role as a protective organism with immunomodulation and bactericidal properties.²²⁻²⁶

METHODS

This multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial was conducted in 9 NICUs from 4 major cities in Colombia: Bogotá, Medellín, Cali, and Bucaramanga, from August 10, 2008 to April 3, 2011. Preterm infants who met the following criteria were enrolled: admission to the NICU, birth weight ≤ 2000 g, hemodynamically stable (blood pressure not requiring boluses or pressors), and ≤ 48 hours of age. Infants with evidence or suspicion of congenital intestinal obstruction or perforation, gastroschisis, large omphalocele, congenital diaphragmatic hernia, major congenital heart defects, or anticipated transfer to a NICU not participating in the study were excluded. All preterm infants were screened at birth, and parents of eligible infants were approached to obtain signed consent. Parents could remove their infant from the study at any time.

Stratification and Randomization

Study participants were randomly assigned to probiotic or placebo by the use of a computer-generated balanced block randomization scheme. Infants were stratified by institution and by birth weight (≤ 1500 g and 1501–2000 g). Treatment assignment was performed by using sealed, sequentially numbered, opaque envelopes, color-coded for strata, available in each NICU pharmacy. The pharmacist was in charge of assignment to ensure concealment allocation. Both probiotic and placebo were packaged in identical vials of an oil-based suspension labeled with an individual number indicating the randomization sequence. Infants were administered probiotic or placebo regardless of whether enteric feeds were started. Infants in the probiotic group received 5 drops of an oil-based suspension containing 10^8 colony-forming

units of *L reuteri* DSM 17938 (BioGaia AB, Stockholm, Sweden) once a day. To maintain stability, the oil-based suspension was stored in a specified refrigerator at 2°C to 8°C. Each 5-mL vial was suitable for 25 five-drop doses. For infants without per oral feeds, the 5 drops were administered through a feeding tube followed by a flush of 0.5 mL of sterile water. For infants on oral feeds, 5 drops were placed in the posterior oropharynx after suctioning oral secretions. For infants in the placebo group, an equal number of drops from an identical vial containing only the oil base were administered following the same protocol as that described for the probiotic group. If during the hospitalization enteric feeds were stopped because of feeding intolerance or NEC, the administration of the probiotic or placebo was also stopped and restarted only when the clinician deemed enteric feeds could be reinstated. Assigned treatment was administered daily until death or discharge from the hospital.

In an effort to minimize differences in feeding and nutrition practices among participating institutions, an investigator workshop was held before the initiation of patient recruitment. All investigators agreed to comply with the following practices: (1) if the infant was deemed to be hemodynamically stable, initiate enteric feeds between 24 and 48 hours of life; infants ≤ 1200 g at 10 mL/kg per day (divided into 8 feedings) with subsequent daily increments of 10 mL/kg per day depending on tolerance; infants >1200 g, at 20 mL/kg per day with subsequent daily increments of 20 mL/kg per day depending on tolerance²⁷; (2) remove umbilical lines and place a percutaneous venous catheter once feedings were increased above 20 mL/kg

per day; (3) start parenteral nutrition on the second day of life following a standardized protocol; (4) use median chain triglyceride oil (231 kcal/30 mL) or powdered formula to increase the energy content of feedings when needed; and (5) use human milk fortifiers once full enteric feeds were tolerated. Infants of mothers with insufficient production of breast milk were offered premature infant formula.

Outcome Measures

The primary outcome was death or NI. Secondary outcomes included nosocomial pneumonia, NEC, feeding intolerance, and duration of hospitalization.

Definitions

Nosocomial infection: episode occurring after 48 hours of hospitalization, resulting in a positive blood, CSF, or urine culture.⁴

Hospital-acquired bloodstream infection: clinical signs of sepsis occurring after 48 hours of life and followed by a positive blood culture drawn after 48 hours of life. If culture was positive for a coagulase-negative *Staphylococcus* species, an additional positive culture with the same organism was required for confirmation and treatment.

Nosocomial pneumonia: development of respiratory distress after 48 hours of hospitalization evidenced by rapid, noisy, or difficult breathing, respiratory rate >60 breaths per minute, chest retractions or grunting, and confirmed with a chest radiograph, a blood culture, or additional blood work. If the chest radiograph was suggestive of pneumonia and the blood culture was negative, clinical signs of sepsis or laboratory tests were

required for diagnosis (Duke²⁸ modified definition).

Chest radiograph suggestive of pneumonia: presence of nodular or coarse patchy infiltrate, diffuse haziness, or granularity, or lobar or segmental consolidation.

Clinical signs of sepsis: presence of lethargy, recurrent apnea, hypothermia (axillary temperature <37°C) or hyperthermia (>38°C).

Laboratory tests suggestive of sepsis: a leukocyte count out of the reference range (neutropenia <5000 or neutrophilia >25 000), a ratio of immature to total neutrophilic forms >0.2 or an elevated C-reactive protein.

Urinary tract infection: clinical signs of sepsis and a positive urine culture with >10⁴ organisms of a single pathogen obtained by the use of standard sterile technique and urethral catheterization.⁴

Meningitis: clinical signs of sepsis with a CSF white blood cell count >29/mm³ and neutrophil count >60%, or a positive CSF Gram-stain, culture, or polymerase chain reaction for bacterial antigens.⁴

Feeding intolerance: any of the following: recurring emesis, gastric residuals with 50% or more of the previous feed volume, abdominal distension, or the presence of macroscopic blood in stools.

Necrotizing enterocolitis: modification of Bells criteria for stage II²⁹ based clinical and/or radiographic data: (1) pneumatosis or portal vein gas, (2) localized pneumatosis, fixed dilated bowel loops, or pneumoperitoneum AND 2 GI signs/symptoms and 1 systemic sign/symptom, or (3) thickened bowel loops AND an abnormal gas pattern AND 2 GI and 2 systemic signs/symptoms.

GI signs: abdominal distension or tenderness, feeding intolerance, erythema of the abdominal wall, and decreased bowel sounds.

Systemic signs: lethargy, increased frequency or severity of apnea, temperature instability, new-onset metabolic acidosis, hemodynamic instability, and disseminated intravascular coagulation or thrombocytopenia.

Surveillance for NI

All patients in the study were followed closely for signs and symptoms of NI and other secondary outcomes. Radiographs and cultures were obtained at the discretion of the attending physician. Initial evaluation for sepsis included complete blood cell count and differential, Gram-stain, C-reactive protein level, and blood, CSF, and urine cultures. One to 2 mL of blood were inoculated per aerobic culture bottle. The Bactec PEDS Plus microbiology system (Becton Dickinson and Company, Sparks, MD) was used to culture aerobic bacteria. Bloodstream infections and meningitis secondary to *L reuteri* was suspected if a Gram-stain identified irregular Gram-positive bacilli with rudimentary (bifid) branching. Negative aerobic blood cultures from patients with clinical evidence of sepsis were forwarded to a central laboratory (Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia) to identify *L reuteri* as a causative organism by culturing on MRS agar and anaerobic incubation at 37°C for 48 hours followed by determination of catalase-negative nature and reuterin production. Typification was done by using the API 50 CHL system.³⁰ Meningitis was also suspected in cases of culture-negative purulent meningitis. In these cases, CSF inoculation was done on either sheep blood or chocolate agar plates incubated at 37°C in a reduced CO₂

environment.³¹ All blood and CSF cultures were followed beyond 48 hours of inoculation.

Sample Size

With the use of historical data from a study of the epidemiology of NI in Colombia,³² we estimated that ~28% of admitted preterm infants ≤ 2000 g would develop the combined outcome of death or NI before discharge; we estimated a 30% relative risk reduction with the use of probiotics. We chose to do this study in Colombia because of the observed high rates of NI and Gram-negative sepsis.³² A sample size of 555 infants in each group was calculated to detect this difference at a significance level of .05 (2-tailed) with a power of 90%. These results assume that 1 sequential test is made by using the O'Brien-Fleming spending function to determine the test boundaries. A safety-monitoring board was created to follow quarterly mortality and morbidity during the study. An interim analysis was planned with the first 500 patients enrolled in the study. It was agreed that the study would be stopped if mortality was significant at $P = .05$, and adverse events were significant at a $P = .01$. The interim analysis did not show excess mortality or morbidity; however, it indicated that an additional 302 infants in each group (857 infants per group) were required to have the power to detect a 30% difference in the primary outcome (19.3%–13.5%) with a power of 90% and an α -error of 5%. The study protocol was approved by the institutional review boards of all participating centers before patient recruitment. The trial was registered through ClinicalTrials.gov (identifier NCT00727363).

Data Analysis

Demographic and clinical data were collected prospectively. Continuous

variables were evaluated for normality of distribution with the use of the Kolmogorov-Smirnov Z tests, and in cases where normality of distribution was confirmed, results were compared by using t tests. In cases where normality was not confirmed, the Wilcoxon rank sum test was used. Categorical variables were compared by using the χ^2 test. Relative risks (RRs) with their corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated to evaluate associations between primary and secondary outcomes and independent variables, initially for each stratum, and subsequently for the total population by the use of the Mantel-Haenszel method. Survival analysis was performed to evaluate differences in time to full feeds. All analyses were based on the principal of "intention to treat" and were conducted by using SAS 9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

RESULTS

Study Participants

Of the 2055 preterm infants screened, 1446 (70%) met inclusion criteria. Parental consent was given for 58% of eligible infants. One eligible infant

was randomly assigned before parental consent and was removed from the study after the parents refused consent. The study was terminated before the completion of the targeted sample because of a substantial drop in patient recruitment among participating institutions as well as funding restrictions that limited our ability to recruit the required additional subjects. A total of 750 infants were enrolled; 372 were randomly assigned to the probiotic group and 378 to the placebo group. No significant demographic or clinical differences were observed between groups at baseline (Table 1).

Infection-Related Outcomes (Table 2)

The frequency of the primary outcome, death or NI, was similar between groups (RR 0.87; 95% CI: 0.63–1.19; $P = .376$), as were the frequencies of each of these considered individually (death, RR 0.80; 95% CI: 0.47–1.37; NI, RR 0.88; 95% CI: 0.61–1.28). The lower rate of nosocomial pneumonia in the probiotic group was not quite statistically significant (2.4% vs 5.0%; $P = .06$). No differences were observed in the rates of meningitis or urinary

TABLE 1 Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Study Population

Variable	Probiotic, $n = 372$	Placebo, $n = 378$
Vaginal noninstrumented, n (%)	61 (16)	66 (17)
Vaginal instrumented, n (%)	0 (0.0)	2 (0.5)
Elective cesarean delivery, n (%)	69 (18)	64 (17)
Nonelective cesarean delivery, n (%)	243 (65)	246 (65)
Confirmed chorioamnionitis, n (%)	40 (11)	33 (8.9)
Prenatal steroids, n (%)	270 (72)	277 (73)
Fetal tachycardia, n (%)	18 (5)	23 (6)
GA, wk, median ^a	32 (30–33)	32 (29–33)
Birth weight, g, median ^a	1530 (1253–1750)	1516 (1129–1750)
Gender (male), n (%)	186 (50)	185 (49)
Apgar 5 min, median ^a	9 (8–9)	9 (8–9)
Small for GA, n (%)	106 (28)	111 (29)
Nutrition		
Maternal breast milk alone, n (%)	12 (7)	9 (4)
Cow-based formula, n (%)	143 (80)	161 (81)
MBM and formula, n (%)	24 (13)	28 (14)

MBM, maternal breast milk; GA, gestational age.

^a (Interquartile range).

TABLE 2 Nosocomial Infection–Related Outcomes of the Study Population

Primary Outcomes	Probiotic, n = 372	Placebo, n = 378	RR	95% CI	P
Death or NI, n (%)	57 (15.3)	67 (17.7)	0.87	0.63–1.19	.38
Death, n (%)	22 (5.9)	28 (7.4)	0.80	0.47–1.37	.41
NI, n (%)	47 (12.6)	57 (15.1)	0.88	0.61–1.28	.33
BSI, n (%)	24 (6.5)	17 (4.5)	1.44	0.78–2.63	.24
Positive culture, n (%)	34 (9.1)	40 (10.6)	0.86	0.56–1.33	.51
Nosocomial pneumonia, n (%)	9 (2.4)	19 (5.0)	0.48	0.22–1.05	.06
Nosocomial UTI, n (%)	7 (1.9)	3 (0.8)	2.37	0.62–9.10	.19
Nosocomial meningitis, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)	1.02	0.06–16.20	.99
Necrotizing enterocolitis, n (%)	9 (2.4)	15 (4.0)	0.61	0.27–1.38	.23
Elevated C-reactive protein, n (%)	37 (10.0)	48 (12.7)	0.78	0.52–1.17	.24
Leukocytosis, n (%)	54 (14.5)	71 (18.8)	0.77	0.56–1.07	.12

BSI, bloodstream infection; UTI, urinary tract infection.

tract infection. A total of 104 episodes of NI were observed, 47 (12.6%) in the probiotic group and 57 (15.1%) in the placebo group. The etiology for culture-positive sepsis was a Gram-positive pathogen in 68% of cases and a Gram-negative pathogen in 29% of cases. Within strata defined by birth weight, no differences were observed for infection-related outcomes (Table 3). We did not observe any Gram-stain suspicious for probiotic infection, and no suspicious cultures were sent to the central laboratory for identification of *L reuteri*.

Secondary Outcomes (Table 4)

Although not significant, a 40% decrease in the rate of NEC was observed in the probiotic group. Infants exposed to *L reuteri* had fewer episodes of feeding intolerance in comparison with placebo-exposed infants, but the dif-

ference was not statistically significant (7% vs 10.6%; $P = .08$). Feeding intolerance episodes and duration of hospitalization were significantly lower in preterm infants ≤ 1500 g exposed to *L reuteri* in comparison with placebo-exposed infants: 9.6% vs 16.8%; $P = .04$ and 32.5 days vs 37 days; $P = .03$, respectively. No differences were observed when time to full feeds was compared between groups ($P = .134$). A total of 373 (49.7%) infants received *L reuteri* before the first feeding, and 355 (95.2%) of these were initially formula fed.

DISCUSSION

Our trial of probiotics, the largest to date, failed to detect a significant reduction in the combined outcome of death or NI, although the observed trends in main outcomes are consis-

tent with published meta-analyses. There are several potential explanations for our results. The first and most likely is insufficient statistical power owing to the observed drop in the rate of the primary outcome in the placebo group in comparison with historical data; this may be explained in part by an unanticipated improvement in survival and infection control protocols in NICUs, as a result of their participation in this and 3 previous multicenter studies.^{32–34} The observed shift to a predominance of Gram-positive organisms responsible for NI support this explanation. Inclusion of more mature infants and early termination of the study were also contributing factors. Second, it is possible that the dose of *L reuteri* that we used was not sufficient to colonize the gut of premature infants or that treatment with antibiotics, which frequently are given to premature infants, did not allow sufficient growth of *L reuteri*. Smith et al³⁵ assessed colonization and persistence of *L reuteri* DSM 17938 after daily or alternate-day dosing (10^9 colony-forming units) and demonstrated fecal recovery of *L reuteri* was achieved within 4 days and was detected in the feces ~ 1 and 2 weeks after supplementation was discontinued. Hakalehto et al³⁶ demonstrated that *L reuteri* is resistant to the acid media of the stomach. These studies support adequate colonization of the GI tract by *L reuteri*, but there are no published studies that evaluate the effect of frequent exposure to antibiotics on colonization. To overcome this potential problem, we administered *L reuteri* on a daily basis from the day of randomization until discharge. We did not test random samples of stools to evaluate colonization, and this is a limitation of our study. Mechanical ventilation has been associated with a 6- to 21-fold increased risk of developing

TABLE 3 Nosocomial Infection–Related Outcomes According to Weight

	Probiotic	Placebo	RR	95% CI	P
≤ 1500 g	n = 176	n = 184			
Death or NI, n (%)	48 (27.3)	54 (29.4)	0.93	0.67–1.29	.66
BSI, n (%)	19 (10.8)	16 (8.7)	1.24	0.66–2.33	.50
Positive culture, n (%)	28 (15.9)	33 (17.9)	0.89	0.56–1.40	.61
Nosocomial pneumonia, n (%)	9 (5.1)	16 (8.7)	0.59	0.27–1.30	.18
NEC, n (%)	6 (3.4)	10 (5.4)	0.63	0.23–1.70	.35
> 1500 g	n = 196	n = 194			
Death or NI, n (%)	9 (4.6)	13 (6.7)	0.69	0.30–1.60	.37
BSI, n (%)	5 (2.6)	1 (0.5)	4.95	0.58–42.0	.10
Positive culture n (%)	6 (3.1)	7 (3.6)	0.85	0.29–2.48	.76
Nosocomial pneumonia, n (%)	0 (0.0)	3 (1.5)			.08
NEC, n (%)	3 (1.5)	5 (2.6)	0.59	0.14–2.50	.47

BSI, blood stream infection; NEC necrotizing enterocolitis; NI, nosocomial infection.

TABLE 4 Secondary Outcomes

	Probiotics	Placebo	P
Total	N = 372	N = 378	
Episodes of feeding intolerance, n (%)	26 (7.0)	40 (10.6)	.08
Duration of hospitalization, d, median ^a	20.0 (11–33)	20.0 (11–38)	.53
≤1500 g	n = 176	n = 184	
Episodes of feeding intolerance, n (%)	17 (9.6)	31 (16.8)	.04
Duration of hospitalization, d, median ^a	32.5 (21–44)	37.0 (23–51)	.03
>1500 g	n = 196	n = 194	
Episodes of feeding intolerance, n (%)	9 (4.5)	9 (4.6)	.98
Duration of hospitalization, d, median ^a	14.0 (8–19)	13.0 (7–19)	.33

^a (Interquartile range).

nosocomial pneumonia.³⁷ Wu et al,³⁸ in a randomized controlled study of infants receiving mechanical ventilation, demonstrated a protective effect against ventilator-associated pneumonia with exposure to *Bifidobacterium*. The explanation for the expected benefit of probiotics is theorized through its potential to prevent oropharyngeal and gastric colonization of pathogens.³⁹ Post hoc analysis revealed that 85.7% of infants diagnosed with nosocomial pneumonia in our study were also exposed to mechanical ventilation, but we lacked adequate power to test this hypothesis. Although we found a decrease of 40% in the incidence of NEC in the probiotic group, this difference was not statistically significant, but it may be clinically relevant and is consistent with previous studies that chose NEC as the primary outcome.^{17–21,40–42}

Finally, we found that exposure to *L reuteri* significantly decreased the number of infants ≤1500 g who experienced feeding intolerance epi-

sodes. Two recent studies, one using *L reuteri*,^{42,43} also found a significant decrease in feeding intolerance in probiotic exposed preterm infants of similar weight. The observed decrease in duration of hospitalization in our study may be explained in part by better feeding tolerance. The absence of episodes of NI secondary to *L reuteri* with the use of a strict protocol for identification of this microorganism supports the safety of this probiotic in the population studied. Our study differs from previously published trials because of its unique design. Because colonization of the GI tract begins immediately after birth, our study design required infants to receive the probiotic within the first 48 hours after birth. Our study was designed with the premise that not all probiotics behave the same. The probiotic chosen was adequately studied, easy to administer and blind; we also made an effort to minimize differences in feeding and nutrition practices

among participating institutions before initiating the study. The dramatic drop in patient recruitment observed during the conduct of this trial occurred after the publication of the meta-analyses by Deshpande et al¹⁹ and Alfaleh et al.²⁰

CONCLUSIONS

Although *L reuteri* did not appear to decrease the rate of the composite outcome, the trends suggest a protective role for mortality, NI, and NEC consistent with what has been observed in previous systematic reviews and meta-analyses. Our results increase the precision of the pooled estimate for these outcomes while expanding the generalizability of these findings by rigorously studying the same question with a different organism.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Pilar A. Lopez, Mauricio Gamboa, and Juliana Guzmán for helping coordinate this study. We thank Drs Michael O'Shea and Paula M. Sisk for the critical review of this manuscript. We thank all the research assistants who were invaluable to the conduct of this trial. Special thanks to Dr Travis Honeycutt, Angela Hoyos, Juan G. Piñeros, Guillermo Robayo, and Astrid Celis for their initial contributions to the design of the study. Maria X. Rojas is a PhD student in the Department of Pediatrics and Preventive Medicine, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

REFERENCES

1. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al; Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001;139(6):821–827
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al; Neonatal Research Network. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 pt 1):285–291
3. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(12):1110–1116
4. Gaynes RP, Martone WJ, Culver DH, et al; National Nosocomial Infections Surveillance System. Comparison of rates of nosocomial infections in neonatal intensive care units in the United States. *Am J Med*. 1991;91(3B):192S–196S
5. Goldmann DA, Leclair J, Maccone A. Bacterial colonization of neonates admitted to

- an intensive care environment. *J Pediatr*. 1978;93(2):288–293
6. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(3):F167–F173
 7. Sakata H, Yoshioka H, Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. *Eur J Pediatr*. 1985;144(2):186–190
 8. Magne F, Suau A, Pochart P, Desjeux JF. Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):386–392
 9. Van Camp JM, Tomaselli V, Coran AG. Bacterial translocation in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 1994;6(3):327–333
 10. Duffy LC. Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J Nutr*. 2000;130(2S suppl):432S–436S
 11. Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhave GG. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 1992;20(5):590–593
 12. Urao M, Fujimoto T, Lane GJ, Seo G, Miyano T. Does probiotics administration decrease serum endotoxin levels in infants? *J Pediatr Surg*. 1999;34(2):273–276
 13. Griffiths EA, Duffy LC, Schanbacher FL, et al. In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice. *Dig Dis Sci*. 2004;49(4):579–589
 14. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interactions. *Appl Environ Microbiol*. 1993;59(12):4121–4128
 15. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. Lactobacillus acidophilus LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut*. 1994;35(4):483–489
 16. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*. 1999;276(4 pt 1):G941–G950
 17. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(5):569–576
 18. Guthmann F, Kluthe C, Bühner C. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis: an updated meta-analysis. *Klin Padiatr*. 2010;222(5):284–290
 19. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125(5):921–930
 20. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD005496
 21. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr*. 2012;31(1):6–15
 22. Miyoshi Y, Okada S, Uchimura T, Satoh E. A mucus adhesion promoting protein, MapA, mediates the adhesion of *Lactobacillus reuteri* to Caco-2 human intestinal epithelial cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2006;70(7):1622–1628
 23. Valeur N, Engel P, Carbajal N, Connolly E, Ladefoged K. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(2):1176–1181
 24. Axelsson L, Chung T, Dobrogosz W, Lindgren S. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by *Lactobacillus reuteri*. *Microb Ecol Health Dis*. 1989;2(2):131–136
 25. Talarico TL, Casas IA, Chung TC, Dobrogosz WJ. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by *Lactobacillus reuteri*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(12):1854–1858
 26. Shornikova A, Casas I, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis*. 1997;16:1103–1107
 27. Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feeding for parenterally fed infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD000504.pub2.
 28. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(3):F211–F219
 29. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1–7
 30. Liu P, Shen SR, Ruan H, Zhou Q, Ma LL, He GQ. Production of conjugated linoleic acids by *Lactobacillus plantarum* strains isolated from naturally fermented Chinese pickles. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011;12(11):923–930
 31. Broughton RA, Gruber WC, Haffar AA, Baker CJ. Neonatal meningitis due to *Lactobacillus*. *Pediatr Infect Dis*. 1983;2(5):382–384
 32. Efid M, Rojas MA, Lozano J, et al. Nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, S.A. The Colombian Neonatal Research Network. *J Perinatol*. 2005;25(80):531–536
 33. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al; Colombian Neonatal Research Network. Randomized, multicenter trial of conventional ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for the early management of respiratory failure in term or near-term infants in Colombia. *J Perinatol*. 2005;25(11):720–724
 34. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, et al; Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009;123(1):137–142
 35. Smith TJ, Anderson D, Margolis LM, Sikes A, Young AJ. Persistence of *Lactobacillus reuteri* DSM17938 in the human intestinal tract: response to consecutive and alternate-day supplementation. *J Am Coll Nutr*. 2011;30(4):259–264
 36. Hakalehto E, Vilpponen-Salmela T, Kinnunen K, Wright A. Lactic acid bacteria enriched from human gastric biopsies [published online July 20, 2011]. *ISRN Gastroenterol*. doi:10.5402/2011/109183doi:10.5402/2011/109183
 37. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117(4 suppl 2):186S–187S
 38. Wu XL, Li YF, Zhou BY, Wu LJ, Wu ZJ. [Effects of bifidobacteria on respiratory and gastrointestinal tracts in neonates receiving mechanical ventilation]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011;13(9):704–707
 39. Bailey JL, Yeung SY. Probiotics for diseases prevention: a focus on ventilator associated pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2011;45(11):1425–1432
 40. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 1999;3(4):197–202
 41. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity

- of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115(1):1–4
42. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(4):434–439
43. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr*. 2008;152(6):801–806

(Continued from first page)

Dr Rojas developed the original idea, study design, and research methodology; he was also involved in obtaining funding and resources for the project and supervised the conduct of the trial as research director; he was involved in data analysis and interpretation, and was responsible for writing and final approval of the version of the manuscript to be published; Dr Lozano, Ms Rojas, Ms Rodríguez and Mr Rondon as faculty members of the Department of Epidemiology and Biostatistics at the Pontificia Universidad Javeriana were responsible for the coordination of this multicenter trial; their responsibilities included organization of the principal investigators workshop on probiotics, research design, and sample size calculations for the trial; identification of participating centers; Spanish translation of the protocol; development of the manual of operations, data collections sheets and computerized database; training of research assistants; oversight of participating centers; data entry, statistical analysis, data interpretation and review of the final manuscript; Dr Lozano and Ms Rojas were responsible for submitting the protocol to COLCIENCIAS; Drs Bastidas, Perez, Rojas, Ovalle, Garcia-Harker, Tamayo, Ruiz, Ballesteros, Archila, and Arevalo, as principal investigators for each participating center, were actively involved in research design (principal investigators workshop), implementation, conduct, local oversight of the trial, interpretation of data, and manuscript revision; and all authors take responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis.

This trial has been registered at www.clinicaltrials.gov (identifier NCT00727363).

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3584

doi:10.1542/peds.2011-3584

Accepted for publication Jul 24, 2012

Address correspondence to Mario A. Rojas, MD, MPH, Department of Pediatrics, Division of Neonatal-Perinatal Medicine, Wake Forest School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157. E-mail: mrojas@wakehealth.edu

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2012 by the American Academy of Pediatrics

FINANCIAL DISCLOSURE: *Dr Rojas has acted as a consultant for BioGaia without honorarium; the other authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.*

FUNDING: Supported by the Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS; BioGaia; Vanderbilt University; Universidad Javeriana; Wake Forest School of Medicine; and Florida International University.

Prophylactic Probiotics to Prevent Death and Nosocomial Infection in Preterm Infants

Mario A. Rojas, Juan M. Lozano, Maria X. Rojas, Viviana A. Rodriguez, Martin A. Rondon, Jaime A. Bastidas, Luis A. Perez, Catherine Rojas, Oscar Ovalle, Jorge E. Garcia-Harker, Maria E. Tamayo, Gloria C. Ruiz, Adriana Ballesteros, Maria M. Archila and Mauricio Arevalo

Pediatrics 2012;130:e1113; originally published online October 15, 2012;

DOI: 10.1542/peds.2011-3584

Updated Information & Services	including high resolution figures, can be found at: http://pediatrics.aappublications.org/content/130/5/e1113.full.html
References	This article cites 40 articles, 11 of which can be accessed free at: http://pediatrics.aappublications.org/content/130/5/e1113.full.html#ref-list-1
Post-Publication Peer Reviews (P³Rs)	3 P ³ Rs have been posted to this article http://pediatrics.aappublications.org/cgi/eletters/130/5/e1113
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): Premature & Newborn http://pediatrics.aappublications.org/cgi/collection/premature_and_newborn
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/Permissions.xhtml
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://pediatrics.aappublications.org/site/misc/reprints.xhtml

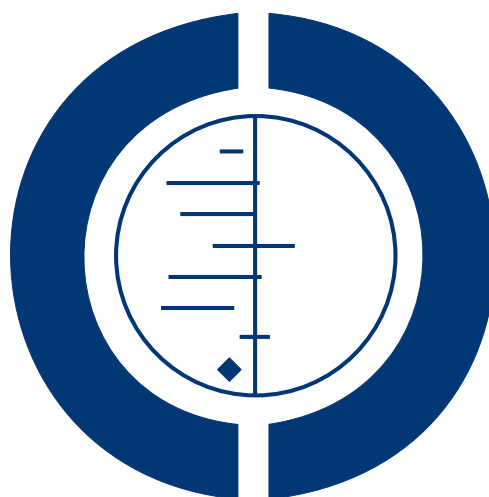
PEDIATRICS is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since 1948. PEDIATRICS is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2012 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: 0031-4005. Online ISSN: 1098-4275.

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (Review)

Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 4

<http://www.thecochranelibrary.com>



Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children (Review)
Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	2
SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON	3
BACKGROUND	7
OBJECTIVES	8
METHODS	8
RESULTS	12
Figure 1.	16
Figure 2.	16
Figure 3.	17
Figure 4.	17
Figure 5.	18
Figure 6.	18
ADDITIONAL SUMMARY OF FINDINGS	21
DISCUSSION	25
AUTHORS' CONCLUSIONS	29
ACKNOWLEDGEMENTS	30
REFERENCES	30
CHARACTERISTICS OF STUDIES	36
DATA AND ANALYSES	88
ADDITIONAL TABLES	89
HISTORY	104
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	105
DECLARATIONS OF INTEREST	105
SOURCES OF SUPPORT	105
DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW	106

[Intervention Review]

Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children

Tea Andabaka¹, Jason W Nickerson², Maria Ximena Rojas-Reyes³, Juan David Rueda⁴, Vesna Bacic Vrca⁵, Bruno Barsic⁶

¹School of Medicine, University of Split, Split, Croatia. ²Institute of Population Health, Ottawa, Canada. ³Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana, Bogota, Colombia. ⁴Departamento de Cirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Bogota, Colombia. ⁵Department of Hospital Pharmacy, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia. ⁶Department of Intensive Care, University of Zagreb, School of Medicine, Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia

Contact address: Tea Andabaka, School of Medicine, University of Split, Soltanska 2, Split, 21000, Croatia. Tea.Andabaka@gmail.com.

Editorial group: Cochrane Acute Respiratory Infections Group.

Publication status and date: New, published in Issue 4, 2013.

Review content assessed as up-to-date: 8 August 2012.

Citation: Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD006602. DOI: 10.1002/14651858.CD006602.pub4.

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most important viral pathogens causing acute respiratory infections in children. It results in about 3.4 million hospitalisations annually in children under five. Palivizumab is an anti-RSV monoclonal antibody, administered intramuscularly at a dose of 15 mg/kg once every 30 days. The efficacy and safety of palivizumab has been evaluated in multicentre, randomised controlled trials (RCTs) and a large number of economic evaluations (EEs) have tested its cost-effectiveness.

Objectives

To assess the effectiveness and safety of palivizumab prophylaxis compared with placebo, or another type of prophylaxis, in reducing the risk of complications (hospitalisation due to RSV infection) in high-risk infants and children. To assess the cost-effectiveness (or cost-utility) of palivizumab prophylaxis compared with no prophylaxis in infants and children in different risk groups.

Search methods

We searched CENTRAL 2012, Issue 7, MEDLINE (1996 to July week 4, 2012), EMBASE (1996 to August 2012), CINAHL (1996 to August 2012) and LILACS (1996 to August 2012) for studies of effectiveness and safety. We searched the NHS Economic Evaluations Database (NHS EED 2012, Issue 4), Health Economics Evaluations Database (HEED, 9 August 2012) and Paediatric Economic Database Evaluations (PEDE, 1980 to 2009), MEDLINE (1996 to July week 4, 2012) and EMBASE (1996 to August 2012) for economic evaluations.

Selection criteria

We included RCTs comparing palivizumab prophylaxis with a placebo, no prophylaxis or another type of prophylaxis in preventing serious lower respiratory tract disease caused by RSV in paediatric patients at high risk. We included cost-effectiveness analyses and cost-utility analyses comparing palivizumab prophylaxis with no prophylaxis.

Data collection and analysis

Two review authors independently assessed risk of bias for the included studies and extracted data for both the RCTs and EEs. We calculated risk ratios (RRs) and their associated 95% confidence intervals (CIs) for dichotomous outcomes and for adverse events (AEs). We provided a narrative summary of results for continuous outcomes, due to missing data on standard deviations. We performed fixed-effect meta-analyses for the estimation of pooled effects whenever there was no indication of heterogeneity between included RCTs. We summarised the results reported in included EEs, such as incremental costs, incremental effectiveness, and incremental cost-effectiveness and/or cost-utility ratios (ICERs), and we calculated ICER present values in 2011 Euros for all studies.

Main results

Of the seven available RCTs, three compared palivizumab with a placebo in a total of 2831 patients, and four compared palivizumab with motavizumab in a total of 8265 patients. All RCTs were sponsored by the drug manufacturing company. The overall quality of RCTs was good, but for most of the outcomes assessed only data from two studies contributed to the analysis. Palivizumab prophylaxis was associated with a statistically significant reduction in RSV hospitalisations (RR 0.49, 95% CI 0.37 to 0.64) when compared to placebo. When compared to motavizumab, palivizumab recipients showed a non-significant increase in the risk of RSV hospitalisations (RR 1.36, 95% CI 0.97 to 1.90). In both cases, the proportion of children with any AE or any AE related to the study drug was similar between the two groups.

In terms of economic evidence, we included 34 studies that reported cost-effectiveness and/or cost-utility data for palivizumab prophylaxis compared with no prophylaxis, in high-risk children with different underlying medical conditions. The overall quality of EEs was good, but the variations in modelling approaches were considerable across the studies, leading to big differences in cost-effectiveness results. The cost-effectiveness of palivizumab prophylaxis depends on the consumption of resources taken into account by the study authors; and on the cost-effectiveness threshold set by the healthcare sector in each country.

Authors' conclusions

There is evidence that palivizumab prophylaxis is effective in reducing the frequency of hospitalisations due to RSV infection, i.e. in reducing the incidence of serious lower respiratory tract RSV disease in children with chronic lung disease, congenital heart disease or those born preterm.

Results from economic evaluations of palivizumab prophylaxis are inconsistent, implying that economic findings must be interpreted with caution. ICER values varied considerably across studies, from highly cost-effective to not cost-effective. The availability of low-cost palivizumab would reduce its inequitable distribution, so that RSV prophylaxis would be available to the poorest countries where children are at greatest risk.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Palivizumab for reducing the risk of severe RSV infection in children

Respiratory syncytial virus (RSV) infection is a major cause of acute respiratory infections in children. RSV infection can lead to morbidity and mortality in children, resulting in hospitalisation, admission to an intensive care unit, the need for intensive medical therapies and death.

Most infected children suffer little consequence. However, children who have other serious health problems are known to be at higher risk of complications from RSV infection. This review examined the use of a passive immunisation - palivizumab - to prevent and modify the severity of RSV infection in these children and to determine if it is cost-effective.

The results from this review are based on data from seven studies (all sponsored by the drug manufacturing company) involving 11,096 participants reporting on efficacy and safety of palivizumab, and 34 studies reporting on its cost-effectiveness.

Our findings suggest a favourable effect of preventive use of palivizumab in children who are at higher risk of acquiring severe RSV infection, when compared to placebo. Children treated with palivizumab were less often hospitalised, spent fewer days in the hospital, were admitted to an intensive care unit less often, and had fewer days of oxygen therapy than children who received a placebo.

Considering the underlying health problems in this population of infants and children, high rates of adverse events are quite expected. Our findings showed that children treated with palivizumab experienced adverse events similarly as often as children treated with placebo.

Palivizumab was shown to be effective in reducing the hospitalisations, but whether it is also cost-effective is not easy to determine. This review found large differences in cost-effectiveness results across the studies. Due to the high costs of the drug, in many countries palivizumab prophylaxis might not be available as a standard treatment.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Palivizumab compared to placebo for high risk of severe respiratory syncytial virus infection						
Patient or population: patients at high risk of severe respiratory syncytial virus infection						
Settings: hospital						
Intervention: palivizumab						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Palivizumab				
Hospitalisation for RSV infection	Study population			2831 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	101 per 1000	50 per 1000 (37 to 65)	RR 0.49 (0.37 to 0.64)			
	Moderate					
	100 per 1000	49 per 1000 (37 to 64)				
All-cause mortality	Study population			2831 (3 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
	28 per 1000	19 per 1000 (12 to 32)	RR 0.69 (0.42 to 1.15)			
	Moderate					
	42 per 1000	29 per 1000 (18 to 48)				

Total RSV hospital days per 100 children	See comment	See comment	Not estimable	2789 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²	Data on standard deviations missing; meta-analysis not possible
Admission to ICU	Study population		RR 0.5 (0.3 to 0.81)	2789 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	34 per 1000	17 per 1000 (10 to 28)				
	Moderate					
Mechanical ventilation for RSV infection	Study population		RR 1.1 (0.2 to 6.09)	2789 (2 studies)	⊕○○○ very low ^{1,3}	
	13 per 1000	14 per 1000 (3 to 80)				
	Moderate					
Supplemental oxygen therapy for RSV infection	Study population		Not estimable	0 (0)	See comment	Numbers not reported in any of the three studies
	See comment	See comment				
	Moderate					
Number of children reporting any SAE	Study population		RR 0.88 (0.8 to 0.96)	1287 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high	
	631 per 1000	555 per 1000 (505 to 606)				

Moderate	
631 per 1000	555 per 1000 (505 to 606)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; **ICU:** intensive care unit; **RR:** risk ratio; **RSV:** respiratory syncytial virus; **SAE:** serious adverse event

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹No statistical significance in results and very wide 95% CIs around estimates of effect.

²Data on standard deviations missing in both studies.

³Substantial heterogeneity across the two studies; point estimates of effect on opposite sides.

BACKGROUND

Description of the condition

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most important viral pathogens to cause acute respiratory infections (ARIs) in children (Nair 2010), with virtually all children having been infected with RSV at least once by their second birthday (Red Book 2012). In the United States (US), RSV infection is associated with substantial childhood morbidity, necessitating inpatient and outpatient care (Hall 2009a).

RSV infection carries a considerable disease burden, with an estimated 2.1 million children under five years of age requiring medical care in the US each year. Among children with RSV-related illnesses, approximately 3% are hospitalised, 25% are treated in emergency departments and 73% are treated by paediatricians. In the US each year, it is estimated that in children under five, RSV infection accounts for one out of every 334 hospitalisations, one out of 38 visits to an emergency department and one out of 13 visits to a primary care physician (Hall 2009a). Globally, it is estimated that RSV causes about 34 million episodes of acute lower respiratory tract infections in children under five, resulting in about 3.4 million hospitalisations each year (Nair 2010). RSV has also been shown to be the most important viral cause of death in children under five, especially in those younger than one year (Fleming 2005; Shay 2001; Thompson 2003). In data compiled by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), RSV pneumonia causes about 2700 adult and paediatric deaths each year in the US (Thompson 2003). Globally, it is estimated to result in up to 199,000 deaths per year (Nair 2010).

The exact timing of the RSV season varies by location and year (Mullins 2003). In temperate climates of the US, RSV outbreaks usually begin in November or December, peaking in January or February and end by March or April; whereas in tropical or subtropical climates, RSV activity correlates with rainy seasons and may be present throughout the year (AAP 2009; Hall 2009b; Simoes 2003). The most recent RSV season for which data are available in the US was July 2010 to June 2011, and this RSV season had a median duration of 19 weeks (CDC 2011). Knowledge of RSV seasonality can be used by clinicians and public health officials to determine when to consider RSV as a cause of ARIs and when to provide RSV immunoprophylaxis to children at high risk of serious disease (Red Book 2012).

The incubation period of infection frequently lasts four to six days. Inoculation of the virus happens through the upper respiratory tract (URT), followed by infection of the respiratory epithelium. The mechanism by which the virus spreads along the respiratory tract is not clear, but may occur through cell-to-cell transfer along intracytoplasmic bridges or through the aspiration of nasopharyngeal aspirations, and may involve the conducting airways at all levels (Domachowske 1999; Hall 2009b). Transmission of RSV is usually by direct or close contact with RSV-contaminated secretions. The virus can survive for several hours on surfaces, and

for approximately half an hour on hands, reinforcing the need for stringent infection control policies within health facilities to reduce nosocomial infections. Transmission of the virus among household and child care contacts is common.

RSV initially manifests in infants as an upper respiratory tract infection, but progresses to a lower respiratory tract infection in approximately 20% to 30% of infants with varying degrees of severity, ranging from mild to life-threatening respiratory failure (Red Book 2012). Bronchiolitis usually develops one to three days following common cold symptoms such as nasal congestion and discharge, mild cough, fever and reduced appetite. As the infection progresses and the small airways are affected, other symptoms may develop, such as rapid breathing, wheezing, persistent cough and difficulty feeding, which can result in dehydration. Apnoea (a pause in breathing for more than 15 or 20 seconds) is the presenting symptom in up to 20% of infants admitted to hospital with RSV and may be the first symptom of bronchiolitis (Arms 2008; Hall 1979; Ralstone 2009). While most cases of RSV infection are not severe, in severe cases oxygenation may worsen and a child may develop acute respiratory or ventilatory failure, necessitating mechanical ventilation and admission to an intensive care unit (ICU). Approximately 1% to 3% of all children under 12 months of age will require hospitalisation for the treatment of lower respiratory tract infection resulting from RSV (Red Book 2012).

Characteristics that are most frequently associated with RSV illness requiring hospitalisation include male sex, chronic co-existing medical conditions, lower socio-economic status, smoke exposure, contact with other children and lack of breast-feeding (Hall 2009a). Characteristics that increase the risk of severe RSV illness are preterm birth, cyanotic or complicated congenital heart disease, especially conditions that cause pulmonary hypertension, chronic lung disease of prematurity (formerly called bronchopulmonary dysplasia) and immunodeficiency (Purcell 2004).

Description of the intervention

The observation that passively transferred maternal RSV-neutralising antibodies provided some protection from severe lower respiratory tract (LRT) disease has led to the development of passive immunity products to prevent and modify the severity of RSV infection. The first product available for this use was a respiratory syncytial virus immune globulin intravenous (RSV-IVIG, RespiGam), a polyclonal human RSV-neutralising antibody (a combination of different immunoglobulin molecules), administered intravenously during RSV-risk months. RSV-IVIG is no longer available. In 1996, palivizumab (Synagis) entered into clinical trials. Palivizumab is an anti-RSV monoclonal antibody (a set of identical immunoglobulin molecules), administered intramuscularly at a dose of 15 mg/kg once every 30 days. The efficacy and safety of palivizumab has been evaluated in multicentre randomised controlled trials (RCTs), which in two trials demonstrated 45% and 55% decreases in RSV-related hospitalisations (Feltes 2003;

IMPact-RSV 1998). In both trials, palivizumab prophylaxis was generally safe and well tolerated. In June 1998, palivizumab was licensed by the US Food and Drug Administration (FDA) for prevention of serious LRT disease caused by RSV in paediatric patients who are at an increased risk of severe disease (AAP 2009). In 2008, MedImmune filed for FDA approval of motavizumab (Numax, Reziel), another RSV-neutralising monoclonal antibody intended for the same indication. The efficacy and safety of motavizumab and palivizumab were compared in a multinational non-inferiority RCT (Carbonell-Estrany 2010). However, the FDA did not approve motavizumab for RSV prophylaxis, due to concerns regarding its safety and efficacy. Serious concerns were raised with regards to non-fatal hypersensitivity adverse events, which were three times higher in the motavizumab group than in the palivizumab group. Additional questions were raised with regards to geographical stratification of study patients, since measures of motavizumab's non-inferiority relied heavily on data obtained from the 9% of participants enrolled in southern hemisphere countries. Removing this population led the FDA to determine that in the US population motavizumab did not meet the non-inferiority criterion relative to palivizumab. In December 2010, the company announced it had discontinued further development of motavizumab for the prophylaxis of serious RSV disease. Therefore, palivizumab is currently the only product approved for prevention of serious RSV disease in infants and children with chronic lung disease, with a history of preterm birth (35 weeks gestation or less), or with haemodynamically significant congenital heart disease (AAP 2009).

The cost of immunoprophylaxis with palivizumab is high and economic analyses have failed to demonstrate overall savings in healthcare dollars if all infants who are at risk receive prophylaxis (ElHassan 2006; Garcia-Altes 2010; Hampp 2011; Wang 2011). In the USA, it is considered that a total of five monthly doses for infants and young children with chronic lung disease, congenital heart disease or preterm birth born before 32 weeks gestation will provide an optimal balance of benefit and cost, even with variation in the season's onset and end (AAP 2009).

How the intervention might work

Respiratory syncytial virus is a ribonucleic acid (RNA) virus of the *Paramyxoviridae* family. The virus uses attachment (G) and fusion (F) surface glycoproteins to infect cells. Palivizumab is a humanised mouse monoclonal immunoglobulin G1, produced by recombinant DNA technology and directed to an epitope of the F glycoprotein of RSV. Palivizumab binds to this glycoprotein and prevents viral invasion of the host cells in the airway. This reduces viral activity and cell-to-cell transmission and blocks the fusion of infected cells (Johnson 1997). As a result, preventive use of palivizumab may be associated with reduced risk for developing LRT disease (Hall 2010).

Why it is important to do this review

In a previous Cochrane systematic review, the pooled effects of RSV-IVIG and palivizumab were assessed together, compared to placebo, with the last search performed in March 1999 (Wang 1999). That review included three studies with RSV-IVIG and one with palivizumab prophylaxis. The review was withdrawn from *The Cochrane Library* in 2003, as the authors could not commit time to update it. Since then, RSV-IVIG has been withdrawn from the market, methodologies of performing systematic reviews have changed and additional RCTs with palivizumab have been conducted. A new team of authors took over this review in 2007 and published a protocol which focused on effectiveness and safety of prophylaxis with palivizumab (Lozano 2007). The protocol was withdrawn from *The Cochrane Library* in 2010, as the authors could not commit time to writing a review.

Unlike the review by Wang 1999, ours focuses on palivizumab prophylaxis, in terms of effectiveness and safety, as well as its cost-effectiveness. We expect that our findings will provide comprehensive and up-to-date evidence on RSV immunoprophylaxis with palivizumab in infants and children at high risk of severe RSV disease.

OBJECTIVES

1. To assess the effectiveness and safety of palivizumab prophylaxis compared with placebo, or another type of prophylaxis, in reducing the risk of complications (hospitalisation due to RSV infection) in high-risk infants and children.
2. To assess the cost-effectiveness (or cost-utility) of palivizumab prophylaxis compared with no prophylaxis in infants and children in different risk groups.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

To study the effectiveness and safety of palivizumab, we included randomised controlled trials (RCTs) comparing palivizumab prophylaxis with a placebo, no prophylaxis or another type of prophylaxis in preventing serious LRT disease caused by RSV in paediatric patients at high risk of RSV disease.

To study cost-effectiveness (or cost-utility), we included full economic evaluation studies (cost-effectiveness analyses and cost-utility analyses) comparing palivizumab prophylaxis with no prophylaxis.

laxis. We considered for inclusion health economics studies conducted alongside high-quality randomised trials, and economic modelling studies based on data from high-quality randomised trials or based on a comprehensive systematic review of the literature. We excluded partial economic evaluation studies that report cost analyses, or cost-outcome descriptions, due to the large number of available full economic evaluations. We also excluded economic evaluations of prophylaxis with RSV-IVIG, due to the fact that palivizumab is the only approved product for this purpose, and these analyses would be of no importance to health funds or patients.

Types of participants

We included infants and children at high risk of developing LRT disease caused by RSV, i.e. those with chronic lung disease (or bronchopulmonary dysplasia), congenital heart disease, immunodeficiency, chronic neuromuscular disease, congenital anomalies or those born preterm. We excluded children with cystic fibrosis as a related Cochrane Review has already been published on that topic (Robinson 2012).

Types of interventions

We compared passive immunisation of palivizumab (15 mg/kg dose, any setting and regimen) with placebo, no prophylaxis or another type of prophylaxis. In the critical assessment of health economics studies, we compared palivizumab prophylaxis with no prophylaxis.

Types of outcome measures

Primary outcomes

1. Hospitalisation for RSV infection.
2. All-cause mortality.

Secondary outcomes

Effectiveness outcomes

1. RSV-specific outpatient medically attended lower respiratory tract infection (MALRI).
2. Number of days in hospital attributable to RSV infection per 100 randomised children.
3. Admission to intensive care unit (ICU).
4. Number of days in the ICU per 100 randomised children.
5. Mechanical ventilation for RSV infection.
6. Number of days of mechanical ventilation per 100 randomised children.
7. Supplemental oxygen therapy for RSV infection.
8. Number of days of supplemental oxygen therapy per 100 randomised children.

9. Bronchodilator therapy for RSV infection.
10. Number of days of bronchodilator therapy per 100 randomised children.

Safety outcomes

1. Number of children reporting any adverse event (AE).
2. Number of children reporting related AE.
3. Number of children reporting any serious adverse event (SAE).
4. Number of children reporting related SAE.

Economic evaluation outcomes

1. Effectiveness outcome measures: hospitalisation for RSV infection avoided (number of RSV hospitalisations avoided due to the use of prophylaxis), or any other effect measure reported by study authors such as quality-adjusted life-year (QALY), life-year gained (LYG) or life-year lost (LYL).
2. The direct medical costs associated with:
 - o administration of palivizumab (palivizumab injections, administration by physicians, nurses or both);
 - o length of hospital stay;
 - o days of mechanical ventilation;
 - o days in ICU;
 - o need for supplemental oxygen;
 - o incidence of complications such as air leak syndrome and aggregated bacterial infections;
 - o treatment of adverse events;
 - o number of outpatient visits;
 - o number of outpatient emergency department visits.
3. The indirect medical costs associated with:
 - o number of days off work (parents or caregivers);
 - o patient out-of-pocket expenses;
 - o future lost productivity of a child.
4. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) expressed as incremental costs per hospitalisation avoided, per quality-adjusted life-years (QALY) and per life-years gained (LYG).

Search methods for identification of studies

Electronic searches

To identify studies on effectiveness and safety, we searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2012, Issue 7, part of *The Cochrane Library*, www.thecochranelibrary.com (accessed 8 August 2012), which contains the Cochrane Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register, MEDLINE (1996 to July week 4, 2012), EMBASE (1996 to August 2012), CINAHL (1996 to August 2012) and LILACS (1996 to August 2012).

We searched MEDLINE and CENTRAL using the keywords and MeSH terms in Appendix 1. We used the Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomised trials in MEDLINE; sensitivity- and precision-maximising version (2008 revision); Ovid format (Lefebvre 2011). We adapted this search strategy to search EMBASE (Appendix 2), CINAHL (Appendix 3) and LILACS (Appendix 4). In addition, we ran a search in MEDLINE and EMBASE for adverse effects based on the search strategy developed by Golder (Golder 2006) (Appendix 5). We did not use any language or publication restrictions.

To identify economic studies we based our search strategy on the search strategy in Appendix 1 and searched the NHS Economic Evaluations Database (NHS EED) 2012, Issue 4, part of *The Cochrane Library*, www.thecochranelibrary.com (accessed 9 August 2012), Health Economics Evaluations Database (HEED, searched 9 August 2012) and Paediatric Economic Database Evaluations (PEDE, 1980 to 2009, searched 29 July 2011). We also searched for economic evaluations in MEDLINE (1996 to July week 4, 2012) and EMBASE (1996 to August 2012) using a filter based on the work of Glanville 2009.

Searching other resources

We searched the reference lists of relevant studies and review articles to identify additional eligible studies and trial reports. We searched appropriate clinical trials databases utilising the World Health Organization's (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), www.who.int/ictrp/ (accessed 9 August 2012, search terms: respiratory syncytial virus, palivizumab and synagis). We contacted the drug manufacturer (MedImmune LLC), trial authors and content experts to obtain information on ongoing or unpublished studies.

Data collection and analysis

Selection of studies

Two review authors (TA, JWN) independently examined titles and abstracts for the selection of eligible studies. We removed records that did not report on RCTs and where palivizumab was used as a prophylaxis. We retrieved the full texts of potentially relevant reports and we linked multiple reports of the same study. Two review authors (TA, JWN) independently examined the full-text reports to determine which studies met the eligibility criteria. We resolved disagreements by discussion and consultation with a third review author (BB).

Two review authors (TA, JDR) independently examined titles and abstracts for the selection of health economics studies to be included in the critical review of economic data. We removed records that were not reporting on cost-effectiveness or cost-utility analysis of palivizumab prophylaxis. We retrieved full texts of potentially

relevant reports (i.e. health economics studies conducted alongside randomised trials or economic modelling studies based on a meta-analysis of data from randomised trials or based on a comprehensive systematic review of literature). Two review authors (TA, JDR) independently examined full-text reports to determine which studies met the eligibility criteria. Any disagreements were resolved by discussion and consultation with a third review author (MXRR). Only full economic evaluations with high methodological and reporting quality (see [Assessment of risk of bias in included studies](#)) were included.

Data extraction and management

Two review authors (TA, JWN) independently extracted data from eligible RCTs using customised data collection forms. The data collection forms were tested on a pilot sample of articles. Details on the source, eligibility and reasons for exclusion, methods, potential source of bias, participants, settings, interventions, outcomes and results were collected. Review authors were not blinded to the names of the authors, institutions, journals or results of a study. We attempted to contact trial authors for any of the missing data from studies. Any disagreements were resolved by discussion or consultation with a third review author (BB). We entered all collected data into the Review Manager (RevMan 2012) software for analysis.

Two review authors (TA, JDR) independently extracted data on the following aspects of each included economic evaluation study.

1. General information: population, intervention, comparator, results in clinical outcomes, costs of specific resources, study setting and sources of funding.
2. Methods: type of economic evaluation, study perspective, economic outcome measurements and time horizon.
3. Results: incremental costs, incremental effectiveness, discount rate, currency and price year of the reported values, and the final incremental cost-effectiveness ratios reported.

Assessment of risk of bias in included studies

Two review authors (TA, JWN) independently assessed risk of bias in the included RCTs using The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias, which addresses the following domains: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting and other biases, such as funding. We recorded each piece of information extracted for the 'Risk of bias' tool, together with the precise source of this information. We tabulated the risk of bias for each included RCT, along with a judgement of 'low', 'high' or 'unclear' risk of bias, as described in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011a).

Since none of the included economic evaluations (EEs) were conducted alongside a RCT, their quality could not be assessed using The Cochrane Collaboration's standard tool for assessing risk of

bias in RCTs. Therefore, we critically appraised the quality of EEs using the Drummond checklist (Drummond 1996). We used an adapted Drummond checklist (Appendix 6) which addresses the following methodological and reporting aspects.

1. Was a well-defined question posed?
2. Was a comprehensive description of the competing alternatives given?
3. Does the paper provide evidence that the programme would be effective (i.e. would the programme do more harm than good)?
4. Were all important and relevant resource use (costs) and health outcome consequences for each alternative identified, measured accurately in appropriate units prior to evaluation, and valued credibly?
5. Were costs and health outcomes consequences adjusted for different times at which they occurred (i.e. was discounting applied)?
6. Was an incremental analysis of the consequences and costs of alternatives performed?
7. Was an adequate sensitivity analysis performed?

For each main efficacy and safety outcome in [Summary of findings for the main comparison](#) and [Summary of findings 2](#), we assessed the overall quality of the evidence using the GRADE approach (Atkins 2004), as described in Appendix 7.

Measures of treatment effect

We calculated risk ratios (RRs) and their associated 95% confidence intervals (CIs) for dichotomous outcomes and for adverse events. We planned to report the mean post-intervention value, as well as the mean difference (MD) between treatment groups and their associated 95% CIs for continuous outcomes, but due to the lack of data on measures of dispersion for continuous outcomes (such as standard deviations), only a narrative summary is provided for those results. We analysed count data in the following way.

1. Total days of RSV hospitalisation per 100 randomised children as continuous data.
2. Total days in the ICU per 100 randomised children as continuous data.
3. Total days of mechanical ventilation per 100 randomised children as continuous data.
4. Total days of supplemental oxygen therapy per 100 randomised children as continuous data.

If it was not clearly stated in the study that total days were expressed as means per 100 randomised children, we contacted the study authors to attempt to clarify whether indexing was used, or not. Total days were expressed as means per 100 randomised children in all studies but one, where they were expressed as means and standard deviations per one child (Feltus 2011). In order to be consistent across studies, for Feltus 2011 the values per 100 randomised children were calculated and entered into RevMan for analysis.

We summarised the results reported in included economic evaluations, such as incremental cost, incremental effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio, in [Table 1](#), [Table 2](#), [Table 3](#) and [Table 4](#), and we provided a commentary on tabulated results. For readers to easily benchmark variations among different studies and settings, the final incremental cost-effectiveness ratios are also reported in 2011 Euros (EUR) as 'ICER present values'. Higher ICER values are indicative of less favourable results for the investigated intervention. The values of ICERs provided by study authors were adjusted for the time value of money, so that the cash flows inter projects over time are expressed on a common basis in terms of their present value. However, the use of these data for extrapolation of results among countries or throughout years is not anticipated, since the costs of the technologies and medical practices may have changed substantially throughout years and settings (the oldest included study Joffe 1999 uses the 1995 USD price year). Only the present values of ICERs from similar and closer date studies that have evaluated the same effectiveness measure (e.g. hospitalisation avoided, or QALY gained) should be taken into account while assessing the variation of ICER that could be expected if the technology would be adopted in similar settings. We calculated the present values of ICERs at 2011 EUR in two steps. Firstly, we converted the values reported in the study in their original currency to Euros at the same price year, by multiplying the ICER reported value with the appropriate money exchange rate given in Appendix 8. Secondly, we multiplied those values with the appropriate gross domestic product (GDP) deflator given in Appendix 9, in order to get the final ICER present values at 2011 EUR.

We expressed all currencies as the currency abbreviation and amount (e.g. EUR 1376.50), using the ISO 4217 currency abbreviations available at <http://www.xe.com/iso4217.php/>. We chose Euros for present value calculations, as the majority of included studies were conducted in Europe. More details about present value calculations are given in Appendix 10.

Dealing with missing data

There are several types of missing data in a systematic review or meta-analysis as described in Table 16.1.a in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011b). The problem of missing studies and outcomes is addressed in the [Assessment of reporting biases](#) section of this review. A common problem is missing summary data, such as standard deviations (SDs) for continuous outcomes. The methods outlined in section 16.1.3 of the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2011b) for imputing missing values were considered. However, because the majority of studies in this review had missing SDs, we decided to not impute them. Studies were not excluded from the review because of missing summary data; rather, we contacted trial authors to attempt to obtain more information. Because authors have not provided the requested information, the results of available continuous data are summarised

in a narrative way. The potential impact of missing data on the review's findings are addressed in the [Discussion](#) section.

Assessment of heterogeneity

We assessed heterogeneity between included studies using the Chi² test and I² statistic ([Higgins 2003](#)). We considered a Chi² P value of less than 0.10 to be indicative of statistical heterogeneity of intervention effects. However, if studies have a small sample size, or are few in number, the Chi² test has low power and should be interpreted with caution. In order to quantify inconsistency across studies, we calculated an I² statistic. We interpreted the I² statistic in the following way: heterogeneity might not be important (I² statistic value of 0% to 40%); heterogeneity may be moderate (I² statistic of 30% to 60%); heterogeneity may be substantial (I² statistic of 50% to 90%); and considerable heterogeneity (I² statistic of 75% to 100%).

Assessment of reporting biases

Possible reporting biases are assessed on two levels: within-study and between-studies.

We examined within-study selective outcome reporting as a part of the overall 'Risk of bias' assessment (see [Assessment of risk of bias in included studies](#)). We attempted to find protocols for included studies and compare the outcomes stated in the protocols with those reported in the publications. If protocols were not found, we compared the outcomes listed in the methods section of a publication with those whose results are reported.

We planned to create a funnel plot of effect estimates against their standard errors (SEs) to assess possible between-studies reporting bias, if there were at least 10 RCTs included in the review. However, this was not the case. We would consider possible explanations if we found asymmetry of the funnel plot, either by inspection or statistical tests, and we would have taken into account the interpretation of the overall estimate of treatment effects.

Data synthesis

We performed a fixed-effect meta-analysis for the estimation of pooled effects whenever there was no indication of heterogeneity between included studies (I² statistic < 40%). When some indication of heterogeneity between trials was identified (I² statistic > 40%), we used a random-effects model.

We did not perform pooled calculations of economic data. Rather, the characteristics and results of included economic studies are presented in a descriptive way in [Table 1](#), [Table 2](#), [Table 3](#) and [Table 4](#).

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

We planned to perform subgroup analyses for effectiveness and safety data, based on the presence of risk factors (preterm birth, chronic lung disease, congenital heart disease, immunodeficiency,

chronic neuromuscular disease and congenital anomalies), in case there were at least three studies per subgroup in a specific comparison. However, that was not the case, and no subgroup analysis was performed.

The economic data (incremental cost, incremental effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio) are reported separately for studies that evaluated the impact of passive immunisation given during the neonatal period or within the first six months of life ([Table 2](#)), and for studies that evaluated the impact of passive immunisation given to children aged six months and older ([Table 3](#)). In each of the two groups, data are presented separately for three subgroups, according to the baseline risk factors: preterm birth (≤ 35 weeks gestation), chronic lung disease of prematurity or bronchopulmonary dysplasia, and congenital heart disease. Additionally, the economic data are reported separately in [Table 4](#) for studies that evaluated the impact of passive immunisation given at any time from birth to five years of age, to a high-risk population of infants and children born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia, or with congenital heart disease.

Sensitivity analysis

The sensitivity analysis takes into account those biases that could significantly impact on the outcomes of the included studies. As previously noted in the [Assessment of risk of bias in included studies](#) section, The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in RCTs was used (categorised as 'low', 'high' and 'unclear'), focusing on domains such as random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting and other biases, such as the source of funding of the included studies.

We had planned to perform a sensitivity analysis to assess how the results of the meta-analysis would be affected by excluding studies determined to be at high risk of bias. However, all of the included efficacy and safety studies were of high overall methodological and reporting quality, and we meta-analysed all of these trials without performing a sensitivity analysis.

RESULTS

Description of studies

See: [Characteristics of included studies](#); [Characteristics of excluded studies](#); [Characteristics of studies awaiting classification](#).

Results of the search

With duplicates removed, the electronic searches identified 630 records for effectiveness studies and 413 records for adverse effects

studies. We screened titles and abstracts and 12 studies were identified as potentially eligible for inclusion. We retrieved the full-text articles. After reading the full texts, five studies were excluded and seven were found eligible for inclusion according to [Criteria for considering studies for this review](#).

By searching the clinical trials registries, we identified three additional RCTs ([NCT00233064](#); [NCT00240929](#); [NTR1023](#)). According to available data, the three trials are not eligible for inclusion in this review. However, in an attempt to retrieve more information about them, they are listed under Studies awaiting classification.

The electronic searches for economic evaluations identified 703 records, with duplicates removed. We screened titles and abstracts and 58 studies were identified as potentially eligible for inclusion. After reading the full texts, 24 studies were excluded and 34 were found eligible for inclusion in this review according to [Criteria for considering studies for this review](#). No other potentially eligible economic evaluations were found as a result of searching the reference lists of relevant studies and review articles.

Included studies

Of the seven included RCTs, three compared palivizumab with placebo ([Feldes 2003](#); [IMPact-RSV 1998](#); [Subramanian 1998](#)) and four compared motavizumab with palivizumab ([Abarca 2009](#); [Carbonell-Estrany 2010](#); [Feldes 2011](#); [Fernandez 2010](#)). In all trials palivizumab was delivered intramuscularly, except in [Subramanian 1998](#) where it was delivered intravenously. One study was a dose-escalation study ([Subramanian 1998](#)) and only data for the recommended approved dose of 15 mg/kg were included in our analyses. From all trials, data extracted for the analyses referred to five monthly injections of the study drug, except for [Abarca 2009](#), where four or five doses were applied, and [Fernandez 2010](#), where palivizumab and motavizumab were used sequentially, and only safety data after the first two doses were extracted for analysis. In [Abarca 2009](#), only the second year of the study was a RCT eligible for inclusion. In all studies, children were followed up for 150 days after randomisation (30 days after the final dose). Of the 34 included economic evaluation studies, three were conducted in Italy ([Chirico 2009](#); [Chiroli 2005](#); [Ravasio 2006](#)), six in the US ([ElHassan 2006](#); [Hampp 2011](#); [Joffe 1999](#); [Lofland 2000](#); [Weiner 2012](#); [Yount 2004](#)), four in the UK ([Bentley 2011](#); [Embleton 2007](#); [Nuijten 2007](#); [Wang 2011](#)), five in Spain ([Garcia-Altes 2010](#); [Lazaro y de Mercado 2006](#); [Lazaro y de Mercado 2007](#); [Nuijten 2010](#); [Raya Ortega 2006](#)), four in Canada ([Harris 2011](#); [Lanctot 2008](#); [Smart 2010](#); [Tam 2009](#)), one in France ([Hascoet 2008](#)), one in Korea ([Kang 2009](#)), two in Mexico ([Mayen-Herrera 2011](#); [Salinas-Escudero 2012](#)), one in Sweden ([Neovius 2011](#)), two in the Netherlands ([Nuijten 2009a](#); [Rietveld 2010](#)), two in Germany ([Nuijten 2009b](#); [Roeckl-Wiedmann 2003](#)), two in Austria ([Resch 2008](#); [Resch 2012](#)) and one in New Zealand ([Vogel 2002](#)).

[Lazaro y de Mercado 2006](#) evaluated the economic impact of RSV

immunoprophylaxis in children with bronchopulmonary dysplasia, children with congenital heart disease and in preterm infants born at 32 to 35 weeks' gestational age, presenting with two or more of the additional risk factors described by the Spanish Neonatology Society. The authors did not report data separately for any of the subgroups or categories of interest in this review. [Kang 2009](#) is a study conducted in Korea, with only information from the abstract available. Similarly, for [Bentley 2011](#) and [Mayen-Herrera 2011](#) only the information from abstracts was available. The trial authors did not respond to e-mails asking for the full text. Characteristics of these four studies are presented in [Table 1](#), but the economics results were not included in the related 'Additional tables' ([Table 2](#); [Table 3](#); [Table 4](#)).

Overall, 22 studies evaluated the economic impact of RSV immunoprophylaxis given during the neonatal period or within the first few months of life ([Chirico 2009](#); [ElHassan 2006](#); [Embleton 2007](#); [Hampp 2011](#); [Hascoet 2008](#); [Lanctot 2008](#); [Lofland 2000](#); [Neovius 2011](#); [Nuijten 2007](#); [Nuijten 2009a](#); [Nuijten 2010](#); [Ravasio 2006](#); [Raya Ortega 2006](#); [Resch 2008](#); [Resch 2012](#); [Rietveld 2010](#); [Roeckl-Wiedmann 2003](#); [Salinas-Escudero 2012](#); [Smart 2010](#); [Vogel 2002](#); [Wang 2011](#); [Weiner 2012](#)); 10 studies evaluated the economic impact of RSV immunoprophylaxis given to children aged six months and older ([Chiroli 2005](#); [Hampp 2011](#); [Harris 2011](#); [Nuijten 2007](#); [Nuijten 2009b](#); [Resch 2008](#); [Resch 2012](#); [Tam 2009](#); [Wang 2011](#); [Yount 2004](#)); and three studies evaluated the economic impact of RSV immunoprophylaxis given to a high-risk population of infants and children up to five years of age, either born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia, or with congenital heart disease ([Garcia-Altes 2010](#); [Joffe 1999](#); [Lazaro y de Mercado 2007](#)).

The study conducted by [Wang 2011](#) reported a set of ICER values obtained when passive immunisation is given to infants and children at different birth ages (up to 24 months of life), with different gestational ages, and with or without other comorbidity (chronic lung disease or congenital heart disease). The results from [Wang 2011](#) are presented as ranges of values for the following subgroups of interest in this review.

- Infants up to six months of age who were born at 35 weeks of gestation or less, without chronic lung disease or congenital heart disease.
- Infants up to six months of age who were born at 35 weeks of gestation or less, with chronic lung disease.
- Infants up to six months of age who were born at more than 35 weeks of gestation, with congenital heart disease.
- Children from 6 to 24 months of age who were born at 35 weeks of gestation or less, without chronic lung disease or congenital heart disease.
- Children from 6 to 24 months of age who were born at 35 weeks of gestation or less, with chronic lung disease.
- Children from 6 to 24 months of age who were born at more than 35 weeks of gestation, with congenital heart disease.

Excluded studies

Of the five excluded safety and effectiveness studies, four were not RCTs (Korbal 2003; Martinez 2002; Parmigiani 2001; Takeuchi 2002), and one did not assess effects of palivizumab prophylaxis (Meissner 1999).

Of the 24 excluded economic studies, most were partial economic evaluations that reported cost analyses or cost-outcome descriptions (Banerji 2009; Buckley 2010; Chan 2003; Clark 2000; Datar 2012; Farina 2002; Krilov 2010; Lapena Lopez 2003; Lee 2001; Marchetti 1999; Marques 2010; McCormick 2002; Meberg 2006; Rackham 2005; Reeve 2006; Rodriguez 2008; Vann 2007; Wegner 2004; Wendel 2010), two were neither a cost-effectiveness nor a cost-utility analysis (Numa 2000; Shireman 2002), one analysed a combined effect of RSV-IVIG and palivizumab used together as prophylaxis (Stevens 2000), one was a systematic review of economic evaluations, and not a primary analysis (Strutton 2003), and one economic evaluation (Wang 2008) was later updated and reported by the same author in a more recent publication (Wang 2011).

Risk of bias in included studies

For efficacy and safety studies, see the 'Risk of bias' tables in [Characteristics of included studies](#).

The GRADE quality ratings of evidence for the main outcomes are summarised in [Summary of findings for the main comparison](#) and [Summary of findings 2](#). When palivizumab was compared to placebo, the quality of the evidence was high for RSV hospitalisation, admission to ICU and for number of children reporting any serious adverse events. We downgraded the quality for all-cause mortality to moderate, due to imprecision of results; for mechanical ventilation the quality rating was very low, due to very serious heterogeneity and imprecision of data; while for total RSV hospital days, standard deviations were missing and meta-analysis was not possible, and we downgraded the quality of evidence to moderate. When palivizumab was compared to motavizumab, the quality of evidence was high for mechanical ventilation and for the number of children reporting any serious adverse events. For RSV hospitalisation, all-cause mortality, admission to ICU and supplemental oxygen therapy, the quality of evidence was moderate due to imprecision of results; while for total RSV hospital days a standard deviation was missing in one study and could not be provided by the authors, and data were imprecise in the other study; we downgraded the quality of evidence to low.

It should be noted that there are methodological and other concerns raised by the US Food and Drug Administration (FDA), with regards to some studies in which motavizumab was evaluated (Carbonell-Estrany 2010 among others), which resulted in rejecting a license application for motavizumab in 2010. A concern raised by the FDA was that the Carbonell-Estrany 2010 study may have utilised laboratory testing procedures which may have biased the study toward motavizumab over palivizumab.

Another concern was related to hypersensitivity reactions which were more prevalent in children who received motavizumab compared to palivizumab. Further concerns were raised with regards to the geographic distribution of patients enrolled in Carbonell-Estrany 2010. Namely, motavizumab's efficacy results relative to palivizumab were largely driven by data from southern hemisphere countries, representing roughly 9% of the total data set. When compared with the northern hemisphere results, a substantial geographic heterogeneity of the treatment effect was observed (FDA 2010).

Results of the quality assessment of economic evaluation studies are summarised in Appendix 6. We assessed all included economic evaluations according to their full-text publications, except for Bentley 2011; Kang 2009 and Mayen-Herrera 2011, where only abstracts were available. In general, the included economic evaluations met the methodological and reporting aspects evaluated, and their results can be considered valid. In economic evaluations conducted by Chiroli 2005; Embleton 2007; Lofland 2000; Rietveld 2010 and Roeckl-Wiedmann 2003, the discounting was not applied to costs and consequences. However, it is considered to be methodologically correct, since the time horizon used in these analyses was one year, making the discounting unnecessary. Studies conducted by Raya Ortega 2006 and Lofland 2000 were the only economic evaluations that did not meet three or more of methodological criteria assessed. The authors did not identify, measure accurately and value credibly relevant costs and consequences, and we cannot be confident in the final results presented in these studies.

Allocation

Randomisation was performed in all seven included studies. Methods of random sequence generation were clearly described in all trials except for Subramanian 1998 where insufficient information was given, with 'unclear' risk of bias. Study drugs were identical in appearance and their allocation was concealed in Carbonell-Estrany 2010; Feltes 2003; Feltes 2011; IMpact-RSV 1998 and Subramanian 1998; while methods of allocation concealment were 'unclear' in Abarca 2009 and Fernandez 2010.

Blinding

Adequate blinding of participants and study personnel was clearly stated in Carbonell-Estrany 2010; Feltes 2003; Feltes 2011; IMpact-RSV 1998 and Subramanian 1998. There were no details available in Abarca 2009 and Fernandez 2010, resulting in an 'unclear' risk of bias.

Incomplete outcome data

In six studies, comparable attrition rates were reported in both intervention groups, with reasons for attrition provided, making the risk of bias 'low' (Carbonell-Estrany 2010; Feltes 2003; Feltes

2011; Fernandez 2010; IMpact-RSV 1998; Subramanian 1998). In Abarca 2009, the risk of bias was 'high', because the reasons for attrition of patients between season one and season two were not given.

Selective reporting

For three of the seven included trials, protocols were registered in appropriate clinical trials databases, and for all of them the same outcomes were reported in protocols and in final published reports (Carbonell-Estrany 2010; Feltes 2011; Fernandez 2010). For all seven included trials, the outcomes listed in the methods were also reported in the results section of the final trial reports. RSV-specific outpatient medically attended lower respiratory tract infection was assessed in two studies (Carbonell-Estrany 2010; Feltes 2011), and in both of them in just a subset of patients, either in patients from selected study sites (Carbonell-Estrany 2010) or in patients in season two only (Feltes 2011). No explanations were provided, making the risk of reporting bias in these trials 'high'. In three trials, several outcomes of interest (total RSV-hospital days, days in the ICU, days of mechanical ventilation and days of supplemental oxygen therapy) were reported incompletely; data on standard deviations were missing and the risk of reporting bias in these trials was 'high' (Carbonell-Estrany 2010; Feltes 2003; IMpact-RSV 1998). None of the studies had prespecified nor reported the incidence and duration of bronchodilator therapy for RSV infection. Since this was not one of the key outcomes of this review, this does not present a risk of reporting bias.

Other potential sources of bias

All of the seven included randomised controlled trials were sponsored by the drug manufacturing company, and many of the study authors were its employees or consultants, or they received research grants and compensations from the company. This represented an 'unclear' risk of bias for all included RCTs.

Of the 34 economic evaluations eligible for inclusion, conflict of interest was clearly stated in 21 studies that were either funded by the drug manufacturing company, or included authors who were employees of the manufacturing company (Bentley 2011; Chirico 2009; Chirolu 2005; Hascoet 2008; Lanctot 2008; Lazaro y de Mercado 2006; Loffland 2000; Mayen-Herrera 2011; Neovius 2011; Nuijten 2007; Nuijten 2009a; Nuijten 2009b; Nuijten 2010; Ravasio 2006; Resch 2008; Resch 2012; Roeckl-Wiedmann 2003; Salinas-Escudero 2012; Tam 2009; Vogel 2002; Weiner

2012). For 10 studies no conflict of interest was declared (ElHassan 2006; Embleton 2007; Garcia-Altes 2010; Hampp 2011; Joffe 1999; Raya Ortega 2006; Rietveld 2010; Smart 2010; Wang 2011; Yount 2004); and for three studies it was not completely clear whether they were funded by the industry or not (Harris 2011; Kang 2009; Lazaro y de Mercado 2007).

Effects of interventions

See: [Summary of findings for the main comparison](#) Palivizumab compared to placebo for high risk of severe respiratory syncytial virus infection; [Summary of findings 2](#) Palivizumab compared to motavizumab for high risk of severe respiratory syncytial virus infection

Palivizumab compared to placebo

Three randomised controlled trials (RCTs) compared palivizumab prophylaxis with a placebo in a total of 2831 patients, who were either born preterm and less than six months old, or less than two years old and with bronchopulmonary dysplasia (IMpact-RSV 1998; Subramanian 1998), or were less than two years old and with haemodynamically significant congenital heart disease (Feltes 2003). None of the included RCTs were performed in children with immunodeficiency, chronic neuromuscular disease or congenital anomalies. For all efficacy and safety outcomes, results were expressed as per intention-to-treat (ITT) population, which included all randomly assigned patients eligible for inclusion into the study. There was no indication of statistical heterogeneity across studies for most of the assessed outcomes, with the exceptions being the total days in the intensive care unit (ICU), and the incidence and total number of days of mechanical ventilation.

Palivizumab recipients had a statistically significant 51% relative risk reduction in respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisations compared with placebo recipients (risk ratio (RR) was 0.49, 95% confidence interval (CI) 0.37 to 0.64) (Analysis 1.1; [Figure 1](#)), as well as a statistically significant 50% relative risk reduction in admissions to the ICU (RR 0.50, 95% CI 0.30 to 0.81) (Analysis 1.4; [Figure 2](#)), while the number of patients requiring mechanical ventilation for RSV infection seemed similar in the two groups (RR 1.10, 95% CI 0.20 to 6.09) (Analysis 1.6). However, in case of mechanical ventilation, statistical heterogeneity between the two trials may be substantial (I^2 statistic 60%; random-effects model applied) and results should be interpreted with caution.

Figure 1. Forest plot of comparison: I Palivizumab versus placebo, outcome: I.1 Hospitalisation for RSV infection.

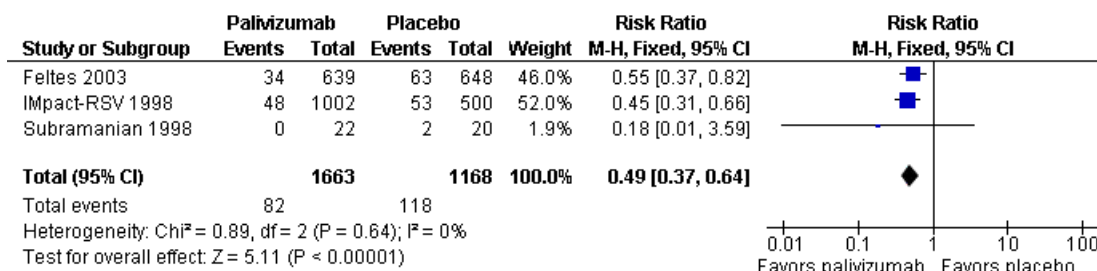
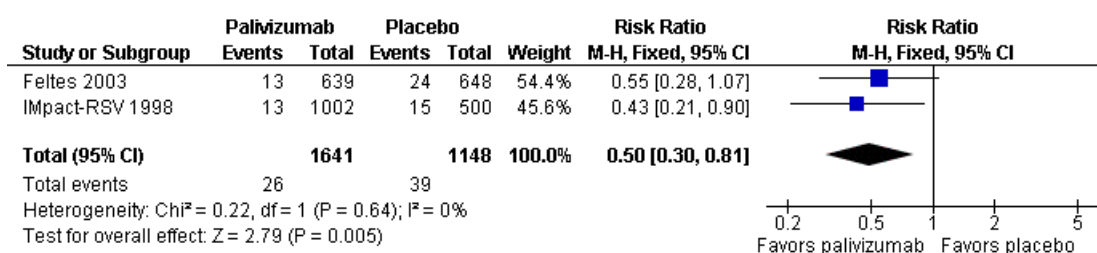


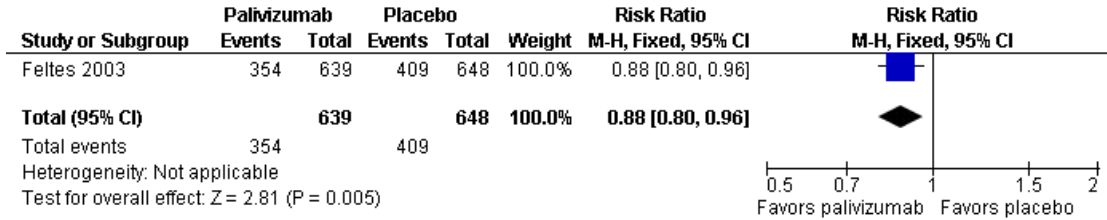
Figure 2. Forest plot of comparison: I Palivizumab versus placebo, outcome: I.4 Admission to ICU.



In both efficacy trials, total days were expressed as means per 100 randomised children (Feltes 2003; IMpact-RSV 1998). However, since data on days were reported incompletely, meta-analysis was not possible. Children randomly assigned to placebo had approximately twice as many days of hospitalisation due to RSV infection (Analysis 1.3), and two to three times more days of supplemental oxygen therapy per 100 randomised children (Analysis 1.8), compared to palivizumab recipients. Results for total days in the ICU (Analysis 1.5) and total days of mechanical ventilation per 100 randomised children (Analysis 1.7) were quite heterogenous across the two trials. Feltes 2003, which included children with congenital heart disease, showed significantly fewer days in the ICU, and lower incidence and fewer days of mechanical ventilation in children treated with palivizumab compared with placebo. On the other hand, IMpact-RSV 1998, which included children born preterm with or without bronchopulmonary dysplasia, reported results with the opposite trend. In all trials, mortality was reported as an all-cause mortality expressed per ITT population. Monthly prophylaxis with

palivizumab, when compared to placebo, was associated with a statistically non-significant 31% relative risk reduction in all-cause mortality (RR 0.69, 95% CI 0.42 to 1.15) (Analysis 1.2). Overall, rates of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) were consistent with the underlying medical conditions in this high-risk population. The proportion of children with any AE was similar between the two groups (RR 0.99, 95% CI 0.97 to 1.01) (Analysis 1.9), as well as the proportion of children with AE related to the study drug (RR 1.09, 95% CI 0.85 to 1.38) (Analysis 1.10). On the other hand, palivizumab recipients had a statistically significant 12% relative risk reduction in any SAE compared with placebo (RR 0.88, 95% CI 0.80 to 0.96) (Analysis 1.11; Figure 3), and a statistically non-significant 86% relative risk reduction in SAE related to study drug (RR 0.14, 95% CI 0.01 to 2.80) (Analysis 1.12). However, only one study assessed these two outcomes (Feltes 2003). Common adverse events (when reported) included fever, injection site reactions and upper respiratory infections.

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Palivizumab versus placebo, outcome: 1.11 Number of children reporting any SAE.



Palivizumab compared to motavizumab

Four RCTs compared motavizumab prophylaxis with palivizumab prophylaxis in a total of 8265 patients, who were either born preterm and less than six months old, or less than two years old and with chronic lung disease of prematurity (Abarca 2009; Carbonell-Estrany 2010; Fernandez 2010), or were less than two years old and had haemodynamically significant congenital heart disease (Feltes 2011). None of the included RCTs were performed in children with immunodeficiency, chronic neuromuscular disease or congenital anomalies. Efficacy outcomes were assessed in two studies (Carbonell-Estrany 2010; Feltes 2011) and their results were expressed as per ITT population; while for safety outcomes (adverse events) results were expressed per safety population, which included all patients who received any study medication and had any safety follow-up. In order to be consistent with the objectives of this review, palivizumab was considered an intervention and motavizumab a control in all further analyses. There was no indication of statistical heterogeneity of intervention ef-

fects across studies.

Palivizumab recipients had a statistically non-significant 36% relative increase in the risk of hospitalisation due to RSV infection, when compared with motavizumab recipients (RR 1.36, 95% CI 0.97 to 1.90) (Analysis 2.1; Figure 4). In a subset of patients, RSV-specific outpatient medically attended lower respiratory tract infections (MALRIs) were assessed. The risk of outpatient MALRI specific for RSV infection in the palivizumab group was twice that of the motavizumab group (RR 1.98, 95% CI 1.25 to 3.13) (Analysis 2.2; Figure 5). Palivizumab recipients had a statistically non-significant 68% relative risk increase in admission to the ICU compared with motavizumab recipients (RR 1.68, 95% CI 0.89 to 3.19) (Analysis 2.5), as well as a statistically non-significant 49% relative risk increase in incidence of supplemental oxygen therapy for RSV infection (RR 1.49, 95% CI 0.98 to 2.26) (Analysis 2.9), while the risk of mechanical ventilation in the palivizumab group was almost four times that of the motavizumab group (RR 3.79, 95% CI 1.26 to 11.42) (Analysis 2.7; Figure 6).

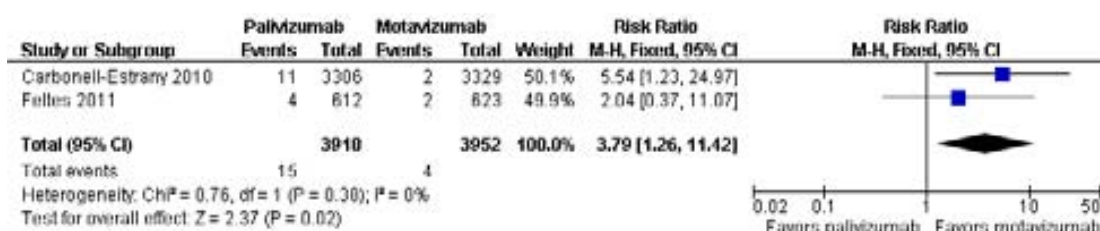
Figure 4. Forest plot of comparison: 2 Palivizumab versus motavizumab, outcome: 2.1 Hospitalisation for RSV infection.



Figure 5. Forest plot of comparison: 2 Palivizumab versus motavizumab, outcome: 2.2 RSV-specific outpatient MALRI.



Figure 6. Forest plot of comparison: 2 Palivizumab versus motavizumab, outcome: 2.7 Mechanical ventilation for RSV infection.



In all trials but one (Abarca 2009), mortality was reported as all-cause mortality. In order to be consistent, for Abarca 2009 we reported the all-cause deaths, and for all four studies we expressed mortality per ITT population. Children randomly assigned to palivizumab had a statistically non-significant 26% relative risk reduction in all-cause mortality compared with motavizumab recipients (RR 0.74, 95% CI 0.38 to 1.43) (Analysis 2.3).

In Carbonell-Estrany 2010 total days were expressed as means per 100 randomised children, while for Feltes 2011 we calculated the means and standard deviations per 100 randomised children from the data originally reported per one child, and entered them in analyses. Since data on standard deviations are missing in Carbonell-Estrany 2010, only data from Feltes 2011 contributed to the meta-analysis, and results should be interpreted with caution. Children randomly assigned to palivizumab prophylaxis had approximately twice as many total RSV-hospital days, with a statistically non-significant mean difference (MD) of 24.95 days per 100 randomised children (MD 24.95, 95% CI -21.59 to 71.49) (Analysis 2.4), three to five times more days in the ICU, MD being 21.34 days per 100 randomised children (MD 21.34, 95% CI -13.69 to 56.37) (Analysis 2.6), seven to eight times more days of mechanical ventilation (MD 16.06, 95% CI -16.60 to 48.72) (Analysis 2.8), and two to three times more days of supplemental oxygen therapy per 100 randomised children (MD 28.42, 95%

CI -13.64 to 70.48) (Analysis 2.10), compared to motavizumab recipients.

Again, rates of AEs and SAEs were consistent with the underlying medical conditions in this high-risk population. No significant differences were found in the proportion of children with any AE (RR 1.00, 95% CI 0.99 to 1.02) (Analysis 2.11), with AE related to study drug (RR 0.98, 95% CI 0.73 to 1.32) (Analysis 2.12), with any SAE (RR 1.04, 95% CI 0.96 to 1.13) (Analysis 2.13), or with SAE related to study drug (RR 0.88, 95% CI 0.32 to 2.43) (Analysis 2.14) between palivizumab and motavizumab recipients. Common adverse events (when reported) included fever, upper respiratory infections, cough and rhinitis.

Economic impact of immunoprophylaxis given at neonatal period or within the first six months of life

Out of the 22 studies that evaluated the economic impact of RSV immunoprophylaxis given during the neonatal period or within the first few months of life, 18 studies reported on preterm infants born at or before 35 weeks gestational age without other co-morbidities (Chirico 2009; ElHassan 2006; Embleton 2007; Hampp 2011; Lancrot 2008; Neovius 2011; Nuijten 2007; Nuijten 2010; Ravasio 2006; Raya Ortega 2006; Resch 2008;

Resch 2012; Roeckl-Wiedmann 2003; Salinas-Escudero 2012; Smart 2010; Vogel 2002; Wang 2011; Weiner 2012); nine studies reported on preterm infants with bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease (Chirico 2009; Embleton 2007; Hascoet 2008; Lofland 2000; Nuijten 2009a; Ravasio 2006; Rietveld 2010; Roeckl-Wiedmann 2003; Wang 2011); and three studies reported on infants with congenital heart disease (Hascoet 2008; Nuijten 2009a; Wang 2011).

Of the studies evaluating immunoprophylaxis in preterm infants without other co-morbidities, 12 (Chirico 2009; Hampp 2011; Lanctot 2008; Nuijten 2007; Nuijten 2010; Resch 2008; Resch 2012; Ravasio 2006; Raya Ortega 2006; Salinas-Escudero 2012; Smart 2010; Wang 2011) reported costs from the payer's perspective, or from both the payer's and societal perspectives. Six studies (ElHassan 2006; Embleton 2007; Ravasio 2006; Raya Ortega 2006; Roeckl-Wiedmann 2003; Salinas-Escudero 2012) reported a time horizon different than the lifetime (e.g. one year, eight years, 14 years, 18 years). In studies where evaluation was conducted from the payer's perspective and with a lifetime horizon (Chirico 2009; Lanctot 2008; Nuijten 2007; Nuijten 2010; Resch 2008; Resch 2012; Smart 2010; Wang 2011), the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) present values at 2011 EUR expressed per quality-adjusted life-year (QALY) or life-year gained (LYG), vary widely across the studies (from EUR 7282 to EUR 27,068 per QALY, and from EUR 10,724 to EUR 36,098 per LYG). All of those studies considered different mortality rates for the intervention and non-intervention groups in the economic models, making the assumption that palivizumab prophylaxis has an effect on mortality, since there is evidence suggesting that palivizumab modifies the RSV hospitalisation rates. Wang 2011 reported a range of ICERs in this population (from EUR 133,478 to EUR 1,651,357 per QALY); lower ICERs were obtained when passive immunisation is given during the neonatal period to preterm infants born at less than 24 weeks of gestational age, and higher ICERs (less favourable for the use of palivizumab) were obtained when prophylaxis was given to infants three to six months of age, born at 32 to 34 weeks of gestational age.

In studies evaluating preterm infants without other co-morbidities, with a one-year time horizon (Embleton 2007; Raya Ortega 2006; Roeckl-Wiedmann 2003; Vogel 2002), the effectiveness outcome measure was averted hospitalisation. While Raya Ortega 2006 adopted the payer's perspective, Embleton 2007, Roeckl-Wiedmann 2003 and Vogel 2002 reported results from the societal perspective. The incremental costs per hospitalisation averted for palivizumab prophylaxis were rather high in Embleton 2007 (EUR 72,780); while the ICERs reported by Roeckl-Wiedmann 2003 and Vogel 2002 were quite lower, and similar between them (EUR 29,199 and EUR 24,617 respectively). Roeckl-Wiedmann 2003 included the mortality benefits for the use of palivizumab prophylaxis and Vogel 2002 did not. However, Vogel 2002 considered a much lower total amount of the drug in the economic model.

Economic evaluations reporting incremental costs per LYG or QALY in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia (or chronic lung disease), adopting the payer's perspective (Chirico 2009; Ravasio 2006; Wang 2011), showed rather favourable cost-effectiveness results for the use of palivizumab (from EUR 2968 to EUR 3317 per QALY, and from EUR 4707 to EUR 6253 per LYG). Wang 2011 reported a range of ICERs for this population (from EUR 17,113 to EUR 112,943 per QALY). All three studies allowed a mortality difference and difference in the risk of long-term sequelae in their models. ICER values reported in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia (or chronic lung disease) were systematically lower than those reported in preterm infants without other comorbidity, indicating that palivizumab prophylaxis is more cost-effective in infants with bronchopulmonary dysplasia than in those born preterm without other comorbidity. All three studies that evaluated the economic impact of RSV prophylaxis in infants with congenital heart disease (Hascoet 2008; Nuijten 2009a; Wang 2011) adopted a lifetime time horizon. However, analyses were conducted from different perspectives, and they included different mortality rates and different risks of sequelae (asthma or recurrent wheezing) in their models, which finally made them incomparable. The ICERs expressed per QALY or LYG showed big variations across studies. Wang 2011 reported on infants with acyanotic and cyanotic congenital heart disease, adopting the payer's perspective. The range of ICER values obtained in infants with acyanotic congenital heart disease was lower (more favourable) than the range of ICER values in infants with cyanotic congenital heart disease. In both cases, ICER values were dramatically higher than those reported by the other two studies in infants with congenital heart disease, which adopted the societal perspective. All three studies that reported results for infants with congenital heart disease also reported results for preterm infants with bronchopulmonary dysplasia (or chronic lung disease) and within-study comparisons were possible. In Hascoet 2008 and Nuijten 2009a, ICERs reported for infants with congenital heart disease showed to be systematically lower than the ICERs reported for infants with bronchopulmonary dysplasia (or chronic lung disease), while Wang 2011 showed the opposite trend in results.

Economic impact of immunoprophylaxis given to children aged six months and older

Out of 10 studies that evaluated the economic impact of RSV immunoprophylaxis given to children aged six months and older, two studies reported on children born at or before 35 weeks of gestational age without other co-morbidities (Tam 2009; Wang 2011); nine studies reported on children with congenital heart disease (Chiroli 2005; Hampp 2011; Harris 2011; Nuijten 2007; Nuijten 2009b; Resch 2008; Resch 2012; Wang 2011; Yount 2004); and five studies reported on children with bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease (Hampp 2011; Nuijten 2007; Resch 2008; Resch 2012; Wang 2011).

Tam 2009 and Wang 2011 performed evaluations from the payer's perspective in children born at or before 35 weeks of gestation without other co-morbidities, adopting a lifetime time horizon, and allowing the mortality benefits for the use of palivizumab prophylaxis. The ICER values expressed per QALYs varied across the studies substantially; Wang 2011 reported dramatically higher values than Tam 2009 (EUR 655,409 and EUR 29,663 respectively). From the studies that analysed the economic impact of passive immunisation given to children with congenital heart disease, six studies adopted a lifetime time horizon and a payer's perspective (Nuijten 2007; Nuijten 2009b; Resch 2008; Resch 2012; Wang 2011; Yount 2004). All six studies allowed a mortality difference and difference in the risk of long-term sequelae between the interventions. The ICER values expressed per QALYs reported in Wang 2011 and Yount 2004 were dramatically higher than those reported in other studies. Also, Wang 2011 and Nuijten 2007 reported on children with acyanotic and cyanotic congenital heart disease. The range of ICER values obtained in children with acyanotic congenital heart disease was lower than the range of ICER values in children with cyanotic congenital heart disease, indicating that palivizumab prophylaxis is more cost-effective among the first ones.

Hampp 2011 and Harris 2011 used the RSV hospitalisation averted, and one day of RSV hospitalisation averted as the effectiveness outcome measures, respectively. Hampp 2011 adopted a payer's perspective, and did not include the mortality benefits for the use of palivizumab into the model. Harris 2011 adopted a societal perspective, and included the mortality benefits into the model. Finally, the ICERs in the two studies differed substantially (EUR 689,645 per hospitalisation averted and EUR 11,669 per one day of hospitalisation averted, respectively).

All five studies that performed analyses in children with bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease adopted the payer's perspective. Hampp 2011 reported values of ICERs per hospitalisation avoided, and did not allow a mortality difference or a difference in the risk of long-term sequelae between the interventions. Nuijten 2007; Resch 2008; Resch 2012 and Wang 2011 reported ICERs per LYGs and/or QALYs, thereby adopting a lifetime time horizon, and allowing the mortality benefits for the use of palivizumab prophylaxis. The ICERs from these analyses are quite consistent across studies (from EUR 25,459 to EUR 36,794 per QALY, and from EUR 36,774 to EUR 50,557 per LYG). Again, the range of ICER values reported in Wang 2011 was very wide.

Resch 2012 reported on the same patient populations as Resch 2008, and conducted the analysis in the same country (Austria), by adopting a similar modelling approach. However, it incorporated changes in the total amount of the drug used, the medication costs and overall consumption of resources, and it included some new country-specific epidemiologic data. These changes led to obtaining more favourable ICERs as compared to ICERs reported in Resch 2008, both in children with congenital heart disease, and

in children with bronchopulmonary dysplasia (or chronic lung disease).

Economic impact of immunoprophylaxis given to high-risk infants and children (born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia, or with congenital heart disease) up to five years of age

Three studies evaluated the economic impact of RSV immunoprophylaxis given to a mixed population of high-risk infants and children (preterm infants with or without bronchopulmonary dysplasia, infants with congenital heart disease, preterm children with or without bronchopulmonary dysplasia, and children with congenital heart disease) (Garcia-Altes 2010; Joffe 1999; Lazaro y de Mercado 2007). Garcia-Altes 2010 reported results from the payer's perspective, adopting a lifetime time horizon, and allowing for mortality difference between the treatments. Lazaro y de Mercado 2007 reported results from the societal perspective, adopting a lifetime time horizon, and allowing the mortality difference as well as the difference in the risk of long-term sequelae between the treatments. Both studies were conducted in Spain. The final results of ICERs expressed per LYGs differ immensely (EUR 174,642 and EUR 6256 respectively). We could not calculate the ICER present values at 2011 EUR for results reported in Joffe 1999, since exchange rates for Euros are not available for 1995.

Funding and results in economic evaluations

Overall, of the 34 included economic evaluations, 21 studies were funded by the drug manufacturing company, 10 studies had no conflict of interest declared and three studies were unclear as to whether they were industry funded or not (Characteristics of included studies).

All of the industry-sponsored economic evaluations supported the cost-effectiveness of palivizumab prophylaxis, except for Lofland 2000, which gave ranges of ICER values and left the conclusions at reader's discretion, Roeckl-Wiedmann 2003 which suggested a more restrictive policy, and Vogel 2002 that reported no cost savings with palivizumab prophylaxis.

All of the economic evaluations that were not industry-sponsored suggested within their final conclusions that palivizumab was not cost-effective in the analysed settings, according to the established threshold values, and that a more restrictive passive immunisation policy should be used. The only exception was Smart 2010, which had the methodology based on Lancot 2008 (industry-funded) and reported that palivizumab prophylaxis is cost-effective. Yount 2004 suggested that the routine use of palivizumab should be further evaluated.

Regarding the three studies where funding was questionable, Harris 2011 reported receiving a very small honorarium from the sponsoring company, and suggested that palivizumab was not cost-





effective. For [Kang 2009](#) only an abstract was available, suggesting that the use of palivizumab was cost-effective, with no details provided about the funding. In [Lazaro y de Mercado 2007](#) no conflict of interest was declared, and cost-effectiveness of palivizumab was suggested, but should be noted that for the economic evaluation performed on the same topic by the same authors in 2006 ([Lazaro y de Mercado 2006](#)), the authors received a grant from the drug manufacturing company.

ADDITIONAL SUMMARY OF FINDINGS *[Explanation]*

Palivizumab compared to motavizumab for high risk of severe respiratory syncytial virus infection

Patient or population: patients at high risk of severe respiratory syncytial virus infection
Settings: hospital
Intervention: palivizumab
Comparison: motavizumab

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Motavizumab	Palivizumab				
Hospitalisation for RSV infection	Study population		RR 1.36 (0.97 to 1.9)	7870 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
	15 per 1000	20 per 1000 (14 to 28)				
	Moderate					
	17 per 1000	23 per 1000 (16 to 32)				
All-cause mortality	Study population		RR 0.74 (0.38 to 1.43)	8265 (4 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
	5 per 1000	4 per 1000 (2 to 7)				
	Moderate					
	15 per 1000	11 per 1000 (6 to 21)				

Total RSV hospital days per 100 children	The mean total RSV hospital days per 100 children in the intervention groups was 24.95 higher (21.59 lower to 71.49 higher)	7870 (2 studies)  low ^{2,3}		
Admission to ICU	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="515 1087 660 1581"> Study population 4 per 1000 Moderate 6 per 1000 </td> <td data-bbox="660 1087 805 1581"> RR 1.68 (0.89 to 3.19) 6 per 1000 (3 to 12) 10 per 1000 (5 to 19) </td> </tr> </table>	Study population 4 per 1000 Moderate 6 per 1000	RR 1.68 (0.89 to 3.19) 6 per 1000 (3 to 12) 10 per 1000 (5 to 19)	7870 (2 studies)  moderate ¹
Study population 4 per 1000 Moderate 6 per 1000	RR 1.68 (0.89 to 3.19) 6 per 1000 (3 to 12) 10 per 1000 (5 to 19)			
Mechanical ventilation for RSV infection	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="823 1087 968 1581"> Study population 1 per 1000 Moderate 2 per 1000 </td> <td data-bbox="968 1087 1114 1581"> RR 3.79 (1.26 to 11.42) 4 per 1000 (1 to 12) 8 per 1000 (3 to 23) </td> </tr> </table>	Study population 1 per 1000 Moderate 2 per 1000	RR 3.79 (1.26 to 11.42) 4 per 1000 (1 to 12) 8 per 1000 (3 to 23)	7870 (2 studies)  high
Study population 1 per 1000 Moderate 2 per 1000	RR 3.79 (1.26 to 11.42) 4 per 1000 (1 to 12) 8 per 1000 (3 to 23)			
Supplemental oxygen therapy for RSV infection	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1131 1087 1276 1581"> Study population 9 per 1000 Moderate 12 per 1000 </td> <td data-bbox="1276 1087 1422 1581"> RR 1.49 (0.98 to 2.26) 14 per 1000 (9 to 21) 18 per 1000 (12 to 27) </td> </tr> </table>	Study population 9 per 1000 Moderate 12 per 1000	RR 1.49 (0.98 to 2.26) 14 per 1000 (9 to 21) 18 per 1000 (12 to 27)	7870 (2 studies)  moderate ¹
Study population 9 per 1000 Moderate 12 per 1000	RR 1.49 (0.98 to 2.26) 14 per 1000 (9 to 21) 18 per 1000 (12 to 27)			

Number of children reporting any SAE	Study population	RR 1.04 (0.96 to 1.13)	8238 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high
191 per 1000	199 per 1000 (183 to 216)			
	Moderate			
119 per 1000	124 per 1000 (114 to 134)			

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; ICU: intensive care unit; RR: risk ratio; RSV : respiratory syncytial virus; SAE : serious adverse event

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹No statistical significance in results and very wide 95% CI around pooled estimate of effect.

²The 95% CI includes no effect and confidence limits are very wide.

³Data on standard deviations missing in [Carbonell-Estrany 2010](#).

DISCUSSION

Summary of main results

Efficacy and safety evidence

The primary objective of this review was to assess the effects of palivizumab prophylaxis compared to placebo, or another type of prophylaxis (e.g. motavizumab), in reducing the risk of hospitalisation due to respiratory syncytial virus (RSV) infection in high-risk infants and children.

Palivizumab prophylaxis was associated with a statistically significant reduction in RSV hospitalisations, when compared to placebo. The magnitude of this effect is considerable; palivizumab reduced the risk of RSV hospitalisation by half. Children treated with palivizumab prophylaxis spent fewer days in hospital, were admitted to the intensive care unit (ICU) less often, and had fewer days of supplemental oxygen therapy for RSV infection than the placebo recipients. These results suggest a favourable effect of palivizumab prophylaxis on the incidence of serious lower respiratory tract RSV disease in children at high risk.

Results for the total days spent in the ICU and the incidence and total days of mechanical ventilation were inconsistent between the two trials, possibly due to different severity of underlying medical conditions in children included in the trials. Children with haemodynamically significant congenital heart disease experienced fewer days in the ICU, and lower incidence and fewer days of mechanical ventilation when treated with palivizumab prophylaxis compared with placebo, while children born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia, having less severe baseline risk factors for RSV disease, showed the opposite trend in results. It could be that a drug has a larger relative effect in sicker populations. But also, medical practices, guidelines and recommendations on when to discharge from an ICU, and when to initiate and wean mechanical ventilation, differ substantially in different settings.

When palivizumab was compared to motavizumab prophylaxis, there was an obvious trend of increase in the risk of acquiring severe lower respiratory tract RSV disease in patients receiving palivizumab. The risk of hospitalisation due to RSV infection was increased by one-third in palivizumab patients. Children treated with palivizumab had more admissions to intensive care, a higher need for supplemental oxygen therapy and more instances of mechanical ventilation than the children treated with motavizumab prophylaxis.

However, the results of trials comparing palivizumab and motavizumab should be interpreted with caution. The US Food and Drug Administration (FDA) cited methodological concerns (among others) in its review of a licensing application for motavizumab, specifically with regards to the laboratory testing of RSV, which may have biased the results toward motavizumab over palivizumab. The FDA also expressed concerns regarding both motavizumab's safety and efficacy. The non-fatal hypersensitivity adverse events were found to be three times higher in

the motavizumab group than in the palivizumab group. Also, motavizumab's non-inferiority results are largely driven by data obtained from southern hemisphere countries, representing only about 9% of the total patient population. Removing this population led the FDA to determine that in the US population motavizumab did not meet the non-inferiority criterion relative to palivizumab (FDA 2010). These issues have implications for assessing the risk of bias in Carbonell-Estrany 2010, and the results should be interpreted with this in mind.

Total days in the hospital due to RSV infection, days spent in the ICU, receiving mechanical ventilation or with supplemental oxygen therapy were all much higher in palivizumab than in motavizumab-treated patients.

Data on days were summarised and presented as days per 100 randomised children in a study arm, and not as days per one child. That is why they are expected to be proportional to the number (or better, to the rate) of patients hospitalised from that study arm. For example, if two children out of 100 are hospitalised in one group, and one child out of 100 is hospitalised in the other group, and if each child from both groups stays in the hospital for five days, in the first group we would have 10 hospital days per 100 randomised children, and in the second five hospital days per 100 randomised children. The larger the incidence of RSV hospitalisations, the bigger are the numbers of days. This is a common problem in almost all RCTs in this review: results on total days presented in this way could be misleading. We cannot interpret them as a measure of severity of the disease, once a child has acquired an RSV infection. For both clinicians and patients it would be more beneficial for study authors to express the mean number of days per one child in future studies.

Another common problem of almost all studies reporting data on days is their incomplete reporting. Measures of dispersion were not provided and we cannot be confident about the precision of the results.

RSV-specific outpatient medically attended lower respiratory tract infections were assessed for motavizumab and palivizumab patients in two studies. Motavizumab was associated with statistically significant reduction in RSV-specific outpatient MALRIs when compared to palivizumab; the risk in the palivizumab group was twice that of the motavizumab group. However, this outcome was assessed in just a subset of patients, either in patients from selected study sites or in patients in season two only, making the risk of bias in these results high.

Palivizumab-treated children had lower mortality rates than children treated with placebo or motavizumab. However, it was hard to draw any conclusions since all studies expressed mortality as deaths due to any cause, regardless of their relation to study drug or to RSV infection. We were surprised to find that within-study mortality rates differed substantially between the studies (e.g. Carbonell-Estrany 2010 reports an all-cause mortality rate 30 times that of Feltes 2003). The difference could be attributed to different sample sizes and different underlying medical conditions

in patient populations in the two studies.

For both comparisons we analysed the proportion of children with adverse events in four categories, depending on the seriousness of the adverse event (AE) and its relatedness to the study drug. Unfortunately, we could not analyse a specific adverse event or adverse events grouped by organ systems, due to different reporting methodologies in studies.

As we expected, considering the underlying medical conditions in this high-risk population, rates of AEs and SAEs were high in all treated patients. Palivizumab was associated with a statistically significant reduction in the proportion of children reporting any SAE compared to placebo. After having confirmed the efficacy of palivizumab prophylaxis, these results are self explanatory. Palivizumab reduces the risk of severe RSV disease after the RSV infection has occurred, and thereby minimises hospitalisations, or possibly some life-threatening conditions or significant disabilities, which are all considered serious adverse events. It should also be noted that this result came from one study only. The proportion of children reporting any adverse event related to study drug, or any adverse event at all, was similar in palivizumab and placebo patients. Post-marketing surveillance data included in the Synagis (palivizumab) product leaflet provide additional insight into potential adverse events encountered, specifically: severe acute hypersensitivity reactions and anaphylaxis, which are described as rare and very rare (respectively) (FDA 2009).

We did not find any differences in the proportion of children reporting AE when palivizumab was compared to motavizumab in any of the four categories assessed. The proportion of children reporting any AE was similar between the two groups, and additional analyses of other groupings of AEs did not demonstrate any significant difference.

Economic evidence

In all included economic studies, a cost-effectiveness or a cost-utility analysis was conducted that compared the clinical and financial consequences of palivizumab prophylaxis and no prophylaxis in infants and children at high risk. In this section, the Drummond definitions of the types of economic evaluations were followed (Drummond 1996) and all studies were classified into a health sector (payer's) or a societal perspective.

In general, costs and outcomes can be combined in three different ways, resulting in three different types of analyses: cost-benefit analysis (where both inputs and outcomes are considered in monetary terms); cost-utility analysis (where inputs are considered in terms of costs, and outcomes are measured in utility measures, such as quality-adjusted life-years (QALYs)); and cost-effectiveness analysis (where inputs are measured in terms of costs, and outcomes are measured using measures specific to the disease). A QALY is estimated in terms of a year of life, adjusted by the amount of quality that the life is lived at. Therefore, one year lived at full quality is 1 QALY, but one year lived at half quality equates to 0.5 QALYs, and half a year at full quality is also 0.5 QALYs.

Different diseases and conditions can be compared using the cost-utility analysis and, therefore, these types of analyses are especially used by governmental approval groups, such as the UK National Institute for Health and Clinical Excellence, which often sets a threshold of utility gains per cost for all drugs and health technologies. A cost-effectiveness analysis usually compares the costs and outcomes of similar treatments for specific conditions. However, it would not provide data on the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per QALY, and if such data are required, would need to be modelled from the cost-effectiveness data.

Whether an intervention is cost-effective or not, and whether it should be provided or not, depends on the cost-effectiveness threshold established by the decision makers in a particular country. Following the recommendations of the Commission on Macroeconomics and Health, the World Health Organization (WHO) has derived three categories of cost-effectiveness using the nominal gross domestic product (GDP) per capita as a measure:

- highly cost-effective (ICER is less than one GDP per capita);
- cost-effective (ICER is between one and three times GDP per capita); and
- not cost-effective (ICER is more than three times GDP per capita).

The nominal GDP per capita for the European Union (EU) for year 2011, as calculated by the World Bank, was USD 34,848 (EUR 24,621.37) (available at <http://data.worldbank.org/>). Using this GDP to calculate the cost-effectiveness threshold, the immunoprophylaxis would be cost-effective for the EU countries if the ICER present value at 2011 EUR is lower than EUR 73,864.11 per QALY. However, this threshold is substantially higher than the thresholds established by particular EU countries, e.g. the United Kingdom's cost-effectiveness threshold has been in the range of GBP 20,000 to GBP 30,000 for over 10 years now (EUR 22,791.74 to EUR 34,187.61 respectively, using the 2011 exchange rates).

As Peter Jacobson (Jacobson 2001) stated: "Cost control is a primary objective of the managed care environment. It is no longer possible to provide health care without regard to cost or patient demand. The question is not whether there will be cost containment, but how to structure and oversee its implementation. The use of cost-effectiveness analysis (CEA) in making clinical and payment decisions has become a significant cost containment approach, however CEA should be treated as one piece of evidence to be considered by health care sector to define way of action rather than being used to determine the standard of care."

We presented and discussed economic data separately according to age and subgrouped data according to underlying medical conditions because, clinically, these patients are likely to have different baseline risks for serious complications due to RSV infection. We further classified the economic evaluations by whether they adopted the payer's or the societal perspective. We also debated about the main economic results obtained from the included

studies and about variations in methodological approaches among studies that may justify the differences in cost-effectiveness results. Data on cost-effectiveness of RSV immunoprophylaxis with palivizumab versus no prophylaxis are based on simulation modelling, rather than the direct collection of costs and outcomes. Data for the evaluations were drawn from a wide variety of sources, including the palivizumab clinical trials, published literature, hospital databases, country-specific price/tariff lists and national population statistics. Country-specific data sources were also used for economic measures and information on therapeutic choices. Clinical events and utilities in the majority of analyses are not country-specific and therefore were derived from international studies.

The main outcomes considered for cost-effectiveness analyses in the included economic studies were hospitalisation due to RSV infection (ordinary ward or ICU) and life-years gained (LYGs). For cost-utility analysis, outcomes considered were QALYs. Challenges in the cost-utility approach for this specific problem lie in modelling of costs and QALY gains in the lifetime follow-up period to capture the impact of palivizumab on long-term morbidity and mortality, resulting from severe RSV infection beyond the RSV hospitalisation period. Under the assumption that RSV hospitalisations are associated with clinical and economic consequences beyond the clinical trial period; a proportion of children may develop long-term sequelae (e.g. wheezing or asthma) leading to a reduction of QALYs and additional medical costs. It is known that the rates used to populate the economic models will drive the final results of the analyses towards higher or lower ICER values. The reduction in RSV hospitalisation rate due to palivizumab prophylaxis corresponds to data available from the palivizumab clinical trials (e.g. [IMPact-RSV 1998](#)) that considered only one season period of follow-up, which is 150 days from the point of randomisation (30 days after the last scheduled palivizumab injection). Therefore, for the economic models that adopted the lifetime time horizon it was necessary to extrapolate the efficacy data from the palivizumab clinical trials (reduction in the rate of RSV hospitalisations) to calculate the likely number of LYGs and QALYs gained from the use of palivizumab prophylaxis. Regardless of the time horizon considered in the analysis, if authors assumed that differences in RSV hospitalisation rates allow for differences in mortality rates between the palivizumab prophylaxis and non-prophylaxis group, and thus populated the models from the beginning with differential mortality rates, the final results will favour palivizumab use, particularly if the societal perspective was adopted.

Modelling costs depend on the perspective of the analysis. The analyses performed from the societal perspective included not only the direct medical costs, but also costs for management of wheezing or asthma, and future lost productivity of a child resulting from mortality (a small proportion of children will die, which will lead to a lifetime loss of productivity benefits). The analyses that adopted the payer's perspective considered only direct medical costs. Generally, analyses that included direct medical costs

associated with asthma (i.e. when asthma was included into the disease pathway modelled) showed moderately more favourable ICERs for palivizumab prophylaxis, while analyses that included the long-term indirect costs due to lost lifetime productivity following childhood mortality, showed a substantial improvement in the cost-effectiveness of prophylaxis with palivizumab. It means that palivizumab prophylaxis is more cost-effective if it has a long-term effect on the incidence of asthma and mortality.

A very important consideration that should be taken into account while interpreting the economic results presented in this review is that effectiveness data used to populate the models come from follow-up studies performed in hospitalised children, RSV-infected or not, with or without the underlying medical conditions (such as bronchopulmonary dysplasia or congenital heart disease); none of the studies measured the long-term impact that palivizumab prophylaxis could have on asthma and mortality in these high-risk populations. So, data used by study authors to populate the economic models are based on unsupported assumptions. Whether or not these assumptions and modelling practices lead to underestimation or overestimation of the mortality rates in children born preterm or with underlying heart or lung disease, that have received immunoprophylaxis with palivizumab, is unclear.

Currently there are no longitudinal trials providing robust data on long-term effects of palivizumab prophylaxis on a child's morbidity and mortality beyond the standard follow-up period. The forthcoming results from one investigator-initiated RCT ([NTR1023](#)) that assessed the number of wheezing days in preterm children during the first year of life, and the quality of life and asthmatic symptoms up to six years of age, might be offering some answers to this question.

Owing to particular problems described above, and due to the fact that mortality rates could drive the final cost-effectiveness ratios, it is important to discuss the methodological approaches used by the authors to model this outcome in their economic analyses. Methods that were used for reporting, calculating and adjusting the probabilities of death that entered the models differed considerably across studies. In most cases, the absolute values of probabilities of death were not reported and the exact organisation of decision tree models was not presented. Some study authors directly modelled different mortality rates for patients receiving palivizumab prophylaxis and no prophylaxis. In some of the studies, models included difference in life-years gained between the two intervention groups, and this fact necessarily implies that a difference in mortality was also allowed. Some study authors assumed different mortality rates for hospitalised versus non-hospitalised patients. In other instances, different mortality rates were assumed for patients hospitalised with or without the RSV infection. Again, some other studies assumed the same mortality rates for the two intervention groups, but calculated the probabilities of death according to the related hospitalisation rates in the two groups. The bottom line is that all these studies took into account that palivizumab prophylaxis reduces the rate of RSV-related hospitalisations, and

this directly translates into reduced mortality risk in palivizumab group compared to no intervention group. Rare authors did not model a mortality benefit associated to the use of prophylaxis, but this was the case only in studies with a short time horizon (one year), and with final costs expressed per hospitalisation avoided (the exception being the [ElHassan 2006](#) study).

Other important differences in economic models included in this review are the different total amount of the drug, different resources and services consumed (depending on a healthcare system in a particular country), different overall costs (dependent on the costs that specific services/resources have in a specific country), different time horizons and different discount rates.

Each of the factors described could easily account for large differences in cost-effectiveness results across studies. An additional aspect that we have studied, while interpreting the economic results presented in this review, is whether the analysis was funded by the drug manufacturing company or not. Almost all included studies that were sponsored by the industry supported the cost-effectiveness of palivizumab prophylaxis, while practically all included studies that were not sponsored by the industry suggested that palivizumab was not cost-effective.

We made attempts to classify studies according to all these differing assumptions included in economic models, in an effort to identify premises that would be necessary for palivizumab prophylaxis to be regarded as acceptably cost-effective. However, by analysing the information available from the study reports, it became obvious that a huge problem lies in the lack of standardisation of the modelling approaches adopted in economic studies, and these differences can easily lead to big variations in cost-effectiveness results, making them almost incomparable. The use of palivizumab prophylaxis for reducing the risk of severe RSV infection might not be cost-effective enough to be considered a standard healthcare policy in the majority of low- and middle-income countries, because of the high costs of the drug. However, patient needs and individual risks should be considered in each case that physicians encounter in their everyday clinical practice.

Economic impact of immunoprophylaxis given at neonatal period or within the first six months of life

In an attempt to find systematic differences that could explain the variations in results of the studies reporting on preterm infants without other comorbidity, we analysed patient populations, effectiveness outcomes, perspective taken and other methodological parameters. The doses of palivizumab varied across studies (from 3 to 6 doses at 15 mg/kg); gestational ages of preterm infants entered into the models differed between the studies; incremental effectiveness of palivizumab prophylaxis varied substantially across studies (i.e. RSV hospitalisations avoided, risk of asthma included, lower mortality rates due to palivizumab use). Finally, the included studies reported significant differences in economic results, coming primarily from the consumption of resources taken into account, and from the modelling approaches adopted. Many

analyses considered a lifetime follow-up period to capture the impact of palivizumab on a long-term morbidity and mortality resulting from severe RSV infection. Since the available data from palivizumab clinical trials are all limited to a single RSV season, the way of modelling the evaluations presents an important source of variations leading to such differences in ICERs.

Economic impact of immunoprophylaxis given to children aged six months and older

Two studies evaluated the economic impact of RSV immunoprophylaxis in preterm children without other co-morbidities. The ICER values expressed per QALYs varied across these two studies substantially, making it difficult for decision-makers to identify the real magnitude of the economic impact that the palivizumab prophylaxis has in this population.

In the studies evaluating the economic impact of passive immunisation given to children with congenital heart disease, substantially higher ICER values expressed per QALYs and LYGs were reported by [Wang 2011](#) and [Yount 2004](#). These studies had comparable methodological characteristics to other studies, and they both included mortality benefits and lower risk of long-term sequelae for children receiving palivizumab prophylaxis. We did not find any clear explanations for this variation, other than that these two studies were the only ones not funded by the drug manufacturer.

Results from studies performed in children with bronchopulmonary dysplasia (or chronic lung disease) aged six months and older are quite consistent and rather high. Whether palivizumab prophylaxis is a cost-effective alternative, and whether it should be adopted as part of routine care in this population, depends on the threshold value set by the decision-makers in a particular country.

Economic impact of immunoprophylaxis given to high-risk infants and children (born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia, or with congenital heart disease) up to five years of age

From the evidence presented in the three included studies, it is very difficult to define the real economic impact that the RSV prophylaxis strategy has in a mixed population of high-risk infants and children.

Overall completeness and applicability of evidence

The review includes all relevant RCTs and economic evaluations identified by an up to date literature search, making this evidence report up to date and current. We had prespecified RSV hospitalisation and mortality as the primary efficacy and safety outcomes, and they were reported by most of the RCTs included.

This report presents evidence about the effects of palivizumab prophylaxis in infants and children at high risk for the development

of serious RSV disease, in terms of its efficacy, safety and cost-effectiveness.

Quality of the evidence

A total of seven RCTs and 34 economic evaluations were included in this review. The quality of evidence reflects the extent to which we are confident that an estimate of the effect is correct.

The quality of evidence was assessed and summarised for each main efficacy and safety outcome in this review by using the GRADE approach implemented in the GRADEpro software (GRADEpro 2008). The GRADE quality rating was high or moderate for all outcomes assessed, with minor exceptions. Data on several important outcomes were not reported in all included studies. Some measurements were missing standard deviations and meta-analysis was not possible. We performed complete 'Risk of bias' assessment for all included RCTs. The methods used in some included studies were not clearly described; some data and explanations were missing and this could be a source of potential bias.

Overall, the methodological and reporting quality of included economic evaluations was good, which is consistent with the criteria that we set for considering types of studies for inclusion. However, variations in the consumption of resources and in modelling approaches taken into account by a specific study appear to be a big driver for significant differences in the cost-effectiveness results.

Potential biases in the review process

Given our comprehensive search strategy and contact with the study authors and the drug manufacturer, it is unlikely that we missed any relevant studies. Two authors independently screened and selected studies, and extracted all data for RCTs and for economic evaluations. This we believe minimises errors in data extraction and biases. The quality of RCTs and economic evaluations was very good, although some studies did not report certain quality characteristics.

However, our review has several limitations, besides the fact that all included randomised controlled trials and two-thirds of the included economic evaluations were funded by the drug manufacturing company. We were limited in that palivizumab versus placebo, and palivizumab versus motavizumab comparisons only had three and four studies, respectively. Out of the total of seven RCTs, three were just safety studies (Abarca 2009; Fernandez 2010; Subramanian 1998), without having evaluated the efficacy outcomes (except for one study where RSV hospitalisations were reported). That means that for most of the outcomes we assessed, we only had data from two studies that contributed to our analyses. Also, in one of the RCTs that we included (Subramanian 1998), the study drug was applied intravenously and not in the recommended approved dosing regimen, intramuscularly. In another study (Fernandez 2010), we presented safety information

after two doses and not after the regular five doses of the study drug.

Two RCTs were conducted in children with haemodynamically significant congenital heart disease, and five RCTs in children born preterm, with or without chronic lung disease. We performed analyses in this review for all high-risk patient populations combined. In case we had three or more studies for each patient subpopulation, and for each comparison, we would have performed a subgroup analysis according to the presence of risk factors.

Agreements and disagreements with other studies or reviews

Our results agree with a previous Cochrane systematic review (Wang 1999) performed in children born preterm, with congenital heart disease or with bronchopulmonary dysplasia. However, in Wang 1999 the pooled effects of polyclonal (RSV-IVIG) and monoclonal (palivizumab) RSV-neutralising antibodies were assessed, in comparison to placebo. The review included four studies in a pooled analysis, three with RSV-IVIG and one (IMPact-RSV 1998) with palivizumab prophylaxis. Wang 1999 reports practically identical relative risk reduction in RSV hospitalisations (RR 0.48, 95% CI 0.37 to 0.64) and in admissions to ICU (RR 0.47, 95% CI 0.29 to 0.77); similar results in the incidence of mechanical ventilation (RR 0.99, 95% CI 0.48 to 2.07) and the opposite trend of a relative risk increase in mortality (RR 1.15, 95% CI 0.63 to 2.11), for RSV prophylaxis compared to placebo.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

Palivizumab prophylaxis is effective in reducing the frequency of hospitalisations due to respiratory syncytial virus (RSV) infection, i.e. in reducing the incidence of serious lower respiratory tract RSV disease in children with chronic lung disease, congenital heart disease or those born preterm. Even though our search also included children with immunodeficiency, chronic neuromuscular disease or congenital anomalies, no studies were found for those patient populations, and no conclusions can be drawn for them. Also, it would be beneficial to have longitudinal studies that could demonstrate the long-term effects of RSV prophylaxis on a child's morbidity and mortality beyond the standard follow-up period of 30 days after completion of the prophylaxis regimen.

The results of incremental costs per hospitalisation averted, life-year gained (LYG) or quality-adjusted life-year (QALY gained) showed substantial variations across the included economic evaluations, not only due to the differences in baseline risks of studied patient populations. Several sources of variation, including the

source of funding, have led to incomparable cost-effectiveness results in evaluations performed in similar populations. How cost-effective palivizumab prophylaxis actually is in a high-risk population of infants and children is unclear. The use of palivizumab prophylaxis for reducing the risk of severe RSV infection might not be cost-effective enough to be considered a standard health-care policy in the majority of low- and middle-income countries, because of the high costs of the drug. However, patient needs and individual risks should be considered individually by the attending physician.

Implications for research

A more precise definition of underlying medical conditions in the patient population at highest risk of severe RSV infection is necessary. Having a small number of efficacy studies for a specific subgroup of patients limited our ability to analyse data in that way. There are no published studies performed in children with immunodeficiency, chronic neuromuscular disease or congenital anomalies, all of whom may derive some benefit from RSV prophylaxis. Cohort studies are needed to determine the long-term effects of immunoprophylaxis on asthma, mortality and other important clinical outcomes. Conducting investigator-initiated studies would be beneficial, since all of the RCTs included in this review were sponsored by the manufacturer.

Evidence on the efficacy and safety of palivizumab prophylaxis in each subgroup of patients, together with the data about its cost-effectiveness in a specific population and setting, could be used for reconsidering current recommendations and developing national guidelines on when to provide RSV immunoprophylaxis. Also, the introduction of a low-cost vaccine against RSV would reduce the inequitable distribution and would make RSV prophylaxis available to the poorest countries where severe lower respiratory tract infections carry a substantial disease burden.

ACKNOWLEDGEMENTS

The review authors wish to acknowledge Juan Manuel Lozano, Catalina Escovar and Verónica Vásquez, authors of the original protocol on which our review was based. The review authors also wish to thank Dario Sambunjak, Anne Lyddiatt, Karl Gallegos, Teresa Neeman, Ludovic Reveiz, Amina Foda, Nancy Banasiak, Charles Woods, Annabelle Enriquez, Cody Meissner, Theresa Wrangham and Michael Adena for commenting on the draft protocol/review. Author MXRR is a PhD candidate of the doctoral programme in *Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica* of the *Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain*.

REFERENCES

References to studies included in this review

Abarca 2009 {published data only}

Abarca K, Jung E, Fernandez P, Zhao L, Harris B, Connor EM, et al. Motavizumab Study Group. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of motavizumab, a humanized, enhanced-potency monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in at-risk children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;**28**(4):267–72.

Bentley 2011 {published data only}

Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Buesch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the UK. *Thorax* 2011;**66**(Suppl 4):A136–7.

Carbonell-Estrany 2010 {published data only}

Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a non-inferiority trial. *Pediatrics* 2010;**125**(1):e35–51.

Chirico 2009 {published data only}

Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model

in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics* 2009;**35**:4. [DOI: 10.1186/1824-7288-35-4]

Chiroli 2005 {published data only}

Chiroli S, Macagno F, Lucioni C. Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Italian Journal of Pediatrics* 2005;**31**:188–94.

ElHassan 2006 {published data only}

ElHassan NO, Sorbero MES, Hall CB, Stevens TP, Dick AW. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2006;**160**:1070–6.

Embleton 2007 {published data only}

Embleton ND, Dharmaraj ST, Deshpande S. Cost-effectiveness of palivizumab in infancy. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007;**7**(5):445–58.

Feltes 2003 {published data only}

Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with

- hemodynamically significant congenital heart disease. *Journal of Pediatrics* 2003;**143**(4):532-40.
- Feltes 2011** *{published data only}*
Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. Motavizumab Cardiac Study Group. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric Research* 2011;**70**(2):186-91.
- Fernandez 2010** *{published data only}*
Fernandez P, Trenholme A, Abarca K, Griffin MP, Hultquist M, Harris B, et al. Motavizumab Study Group. A phase 2, randomized, double-blind safety and pharmacokinetic assessment of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis with motavizumab and palivizumab administered in the same season. *BMC Pediatrics* 2010;**10**:38-50.
- Garcia-Altes 2010** *{published data only}*
Garcia-Altes A, Paladio N, Tebe C, Pons JMV. Cost-effectiveness analysis of the administration of palivizumab as prophylaxis of severe bronchiolitis due to respiratory syncytial virus [Anàlisi cost-efectivitat de l'administració del palivizumab en la profilaxi de les bronquiolitis greus per virus respiratori sincicial]. *Pediatría Catalana* 2010;**70**:57-64.
- Hampp 2011** *{published data only}*
Hampp C, Kauf TL, Saidi A, Winterstein AG. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab from the perspective of a Southern US medicaid agency. *Value in Health* 2009;**12**(7):A301-2.
* Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2011;**165**(6):498-505.
- Harris 2011** *{published data only}*
* Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *Canadian Journal of Cardiology* 2011;**27**:523.e11-.e15.
Human DG, Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *Cardiology in the Young* 2010;**20**(Suppl 1):30.
- Hascoet 2008** *{published data only}*
Hascoet JM, Fagnani F, Charlemagne A, Vieux R, Roze JC. Methodological aspects of economic evaluation in pediatrics: illustration by RSV infection prophylaxis in the French setting [Aspects methodologiques de l'évaluation économique du médicament en pédiatrie: exemple de la prophylaxie de l'infection à VRS en France]. *Archives de Pédiatrie* 2008;**15**:1739-48.
- Impact-RSV 1998** *{published data only}*
The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;**102**(3 Pt 1):531-7.
- Joffe 1999** *{published data only}*
Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999;**104**(3):419-27.
- Kang 2009** *{published data only}*
Kang HY, Kim HS, Choi JY, Kim YH. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in Korean children with congenital heart disease. *Value in Health* 2009;**12**(7):A424.
- Lancot 2008** *{published data only}*
Lancot KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, et al. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Current Medical Research and Opinion* 2008;**24**(11):3223-37.
- Lazaro y de Mercado 2006** *{published data only}*
Carbonell-Estrany X, Lázaro y de Mercado P. Health economics and RSV. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009;**10**(Suppl 1):12-3.
* Lazaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Domenech Martínez E, Echaniz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood MA. The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain [La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincicial en prematuros de 32-35 semanas en España]. *Anales de Pediatría* 2006;**65**(4):316-24.
- Lazaro y de Mercado 2007** *{published data only}*
Lazaro y de Mercado P, Figueras J, Domenech E, Closa R, Echaniz I, Wood MA, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus in premature infants and children with chronic lung disease in Spain [Coste-efectividad de palivizumab para prevenir el virus respiratorio sincicial en niños prematuros y niños con enfermedad pulmonar crónica en España]. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2007;**4**(2):57-68.
- Lofland 2000** *{published data only}*
Lofland JH, Touch SM, O'Connor JB, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost-effectiveness analysis. *Clinical Therapeutics* 2000;**22**(11):1357-69.
- Mayen-Herrera 2011** *{published data only}*
Mayen-Herrera E, Buesch K, Cortina D. Economic evaluation of the use of palivizumab as prophylactic treatment for the reduction of complications associated with respiratory syncytial virus in pre-term patients. *Value in Health* 2011;**14**(7):A565-6.
- Neovius 2011** *{published data only}*
Neovius K, Buesch K, Neovius M. Burden of respiratory syncytial virus (RSV) and potential impact of prophylaxis

- in infants in Sweden: a cost-effectiveness analysis. *Acta Paediatrica* 2010;**99**:96–7.
- * Neovius K, Buesch K, Sandstrom K, Neovius M. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatrica* 2011;**100**(10):1306–14. [DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02309.x]
- Nuijten 2007** *{published data only}*
Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 2007;**25**(1):55–71.
- Nuijten 2009a** *{published data only}*
Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *Journal of Medical Economics* 2009;**12**(4): 291–300.
- Nuijten 2009b** *{published data only}*
Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *Journal of Medical Economics* 2009;**12**(4):301–8.
- Nuijten 2010** *{published data only}*
Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *European Journal of Health Economics* 2010;**11**:105–15.
- Ravasio 2006** *{published data only}*
Ravasio R, Lucioni C, Chirico G. Cost-effectiveness analysis of palivizumab versus no prophylaxis in the prevention of respiratory syncytial virus infections among premature infants, with different gestational ages [Costo–efficacia di palivizumab versus non profilassi nella prevenzione delle infezioni da VRS nei bambini pretermine, a diversa età gestazionale]. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 2006;**8**(2):105–17.
- Raya Ortega 2006** *{published data only}*
Raya Ortega L, Marquez Calderon S, Navarro Caballero JA, Villegas Portero R. Cost-effectiveness of palivizumab in the prevention of hospital admissions for syncytial respiratory virus in pre-term babies born at 32 to 35 weeks. *Sevilla: Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA)* 2006;**Informe 14**:1–47.
- Resch 2008** *{published data only}*
Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clinical Therapeutics* 2008;**30**(4):749–60.
- Resch 2012** *{published data only}*
Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, et al. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;**31**(1):e1–8.
- Rietveld 2010** *{published data only}*
Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huysman MWA, et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Archives of Disease in Childhood* 2010;**95**:493–8.
- Roeckl-Wiedmann 2003** *{published data only}*
Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalisations in premature infants in Germany. *European Journal of Pediatrics* 2003;**162**:237–44.
- Salinas-Escudero 2012** *{published data only}*
Salinas-Escudero G, Martinez-Valverde S, Reyes-Lopez A, Garduno-Espinosa J, Munoz-Hernandez O, Granados-Garcia V, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Publica de Mexico* 2012;**54**(1):47–59.
- Smart 2010** *{published data only}*
Smart KA, Paes BA, Lanctot KL. Changing costs and the impact on RSV prophylaxis. *Journal of Medical Economics* 2010;**13**(4):705–8.
- Subramanian 1998** *{published data only}*
Subramanian SKN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, et al. MEDI-493 Study Group. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998;**17**(2): 110–5.
- Tam 2009** *{published data only}*
Tam DY, Banerji A, Paes BA, Hui C, Tarride JE, Lanctot KL. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *Journal of Medical Economics* 2009;**12**(4):361–70.
- Vogel 2002** *{published data only}*
Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R, et al. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2002;**38**:352–7.
- Wang 2011** *{published data only}*
Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment* 2011;**15**(5):1–124. [DOI: 10.3310/hta15050]
- Weiner 2012** *{published data only}*
Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by medicaid in the United States. *Journal of Medical Economics* 2012;**15**(5):997–1018.
- Yount 2004** *{published data only}*
Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004;**114**(6):1606–11.

References to studies excluded from this review

- Banerji 2009** *{published data only}*
Banerji A, Lanctot KL, Paes BA, Masoud ST, Tam DY, Macdonald WA, et al. Comparison of the cost of hospitalization for respiratory syncytial virus disease versus palivizumab prophylaxis in Canadian Inuit infants. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;**28**(8):702–6.
- Buckley 2010** *{published data only}*
Buckley BC, Roylance D, Mitchell MP, Patel SM, Cannon HE, Dunn JD. Description of the outcomes of prior authorization of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in a managed care organization. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2010;**16**(1):15–22.
- Chan 2003** *{published data only}*
Chan PWK, Abdel-Latif MEA. Cost of hospitalization for respiratory syncytial virus chest infection and implications for passive immunization strategies in a developing nation. *Acta Paediatrica* 2003;**92**(4):481–5.
- Clark 2000** *{published data only}*
Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Archives of Disease in Childhood* 2000;**83**(4):313–6.
- Datar 2012** *{published data only}*
Datar M, Banahan BF. Palivizumab (Synagis) use and outcomes among medicaid beneficiaries. *Value in Health* 2012;**15**(4):A58–9.
- Farina 2002** *{published data only}*
Farina D, Rodriguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, Gonzalez H, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;**21**(4):287–91.
- Korbal 2003** *{published data only}*
Korbal P, Mikolajczak A, Szymanski W. Effectiveness of passive immunisation against respiratory syncytium virus in a group of premature infants with birth weight below 1000 grams [Ocena skuteczności stosowania uodpornienia biernego przeciwko wirusom syncytium nablonka oddechowego (RSV) preparatem Synagis w grupie wcześniaków z masą urodzeniową ciała poniżej 1000 gramów]. *Ginekologia Polska* 2003;**74**(10):1154–9.
- Krilov 2010** *{published data only}*
Krilov LR, Palazzi DL, Fernandes AW, Klein RW, Mahadevia PJ. Prevalence of respiratory syncytial virus (RSV) risk factors and cost implications of immunoprophylaxis to infants 32 to 35 weeks gestation for health plans in the United States. *Value in Health* 2010;**13**(1):77–86.
- Lapena Lopez 2003** *{published data only}*
Lapena Lopez de Armentia S, Robles Garcia MB, Martinez Badas JB, Castanon Fernandez L, Mallo Castano L, Herrero Mendoza B, et al. Potential impact and cost-efficacy of bronchiolitis prophylaxis with palivizumab in preterm infants with a gestational age of less than 33 weeks. *Anales de Pediatria* 2003;**59**(4):328–33.
- Lee 2001** *{published data only}*
Lee SL, Etches P, Robinson JL. Net cost of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis during the 1998/99 season in northern Alberta. *Paediatrics and Child Health* 2001;**6**(8):525–32.
- Marchetti 1999** *{published data only}*
Marchetti A, Lau H, Magar R, Wang L, Devercelli G. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: potential for savings. *Clinical Therapeutics* 1999;**21**(4):752–66.
- Marques 2010** *{published data only}*
Marques T, Cardoso K. Palivizumab prophylaxis: comparative study between immunized and non immunized infants admitted with respiratory syncytial virus infection. *Early Human Development* 2010;**86**(Suppl):123–4.
- Martinez 2002** *{published data only}*
Martinez JL. Palivizumab in preventing infection caused by respiratory syncytial virus (RSV) [Palivizumab en la prevención de infección por virus respiratorio sincicial]. *Revista Chilena de Pediatría* 2002;**73**(1):9–14.
- McCormick 2002** *{published data only}*
McCormick J, Tubman R. Readmission with respiratory syncytial virus (RSV) infection among graduates from a neonatal intensive care unit. *Pediatric Pulmonology* 2002;**34**(4):262–6.
- Meberg 2006** *{published data only}*
Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects - hospitalisations and costs. *Acta Paediatrica* 2006;**95**(4):404–6.
- Meissner 1999** *{published data only}*
Meissner HC, Groothuis JR, Rodriguez WJ, Welliver RC, Hogg G, Gray PH, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular monoclonal antibody (SB 209763) against respiratory syncytial virus (RSV) in infants and young children at risk for severe RSV disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;**43**(5):1183–8.
- Numa 2000** *{published data only}*
Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2000;**36**:422–7.
- Parmigiani 2001** *{published data only}*
Parmigiani S, Ubaldi A, Capuano C, Magini GM, Bianchi ME. Palivizumab in infants with gestational age \leq 28 weeks and bronchopulmonary dysplasia. *Acta Bio-Medica de l'Ateneo Parmense* 2001;**72**(5-6):109–13.
- Rackham 2005** *{published data only}*
Rackham OJ, Thorburn K, Kerr SJ. The potential impact of prophylaxis against bronchiolitis due to the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiology in the Young* 2005;**15**(3):251–5.
- Reeve 2006** *{published data only}*
Reeve CA, Whitehall JS, Buettnner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2006;**42**(5):253–8.
- Rodriguez 2008** *{published data only}*
Rodriguez SP, Farina D, Bauer G. Respiratory syncytial virus prophylaxis in a high-risk population in Argentina: a cost-

effectiveness analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2008;**27**(7):660–1.

Shireman 2002 {published data only}

Shireman TI, Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2002;**156**(12):1251–5.

Stevens 2000 {published data only}

Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2000;**154**(1): 55–61.

Strutton 2003 {published data only}

Strutton DR, Stang PE. Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: economic-based decision-making. *Journal of Pediatrics* 2003;**143**(Suppl 5):157–62.

Takeuchi 2002 {published data only}

Takeuchi Y, Cho H, Yamashita Y, Mishiku Y, Nakao A, Aso T, et al. Safety and pharmacokinetics of palivizumab, administered in infants with a history of prematurity or chronic lung disease. *Japanese Journal of Chemotherapy* 2002;**50**(4):215–22.

Vann 2007 {published data only}

Vann JJ, Feagans J, Wegner S. Reliability of medicaid claims versus medical record data: in a cost analysis of palivizumab. *Pharmacoeconomics* 2007;**25**(9):793–800.

Wang 2008 {published data only}

Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Clinical Governance: an International Journal* 2009;**14**(2):156–8.

* Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008;**12**(36):1–86.

Wegner 2004 {published data only}

Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid program. *Pediatrics* 2004;**114**(6):1612–9.

Wendel 2010 {published data only}

Wendel B, Jorden J. Financial impact of a clinically based palivizumab prior authorization program in a medicaid population. *Journal of the American Pharmacists Association* 2010;**50**(2):231.

References to studies awaiting assessment

NCT00233064 {published data only}

NCT00233064. A Phase IV, Randomized, Double-Blind Study to Assess the Immune Reactivity of the Liquid and

Lyophilized Formulations of Palivizumab (MEDI-493, Synagis) in Children at High Risk for the Development of Serious RSV Disease. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00233064> (accessed 27 July 2012).

NCT00240929 {published data only}

NCT00240929. A Phase II Randomized, Double-Blind, Two-Period Cross-Over Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of a Liquid Formulation of Palivizumab (MEDI-493, Synagis), A Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, in Children With a History of Prematurity. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00240929> (accessed 27 July 2012).

NTR1023 {published data only}

NTR1023. Effect of palivizumab on respiratory syncytial virus-associated burden of disease: a randomized controlled trial. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR1023> (accessed 27 July 2012).

Additional references

AAP 2009

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Policy statement-modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2009;**124**(6):1694–701.

Arms 2008

Arms JL, Ortega H, Reid S. Chronological and clinical characteristics of apnea associated with respiratory syncytial virus infection: a retrospective case series. *Clinical Pediatrics* 2008;**47**(9):953–8.

Atkins 2004

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;**328**(7454):1490.

CDC 2011

Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus: United States, July 2007–June 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;**60**(35):1203–6. [PUBMED: 21900874]

Domachowske 1999

Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews* 1999;**12**(2): 298–309. [PUBMED: 0194461]

Drummond 1996

Drummond MF, Jefferson TO, The BMJ Economic Evaluation Working Party. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;**313**(7052):275–83.

FDA 2009

United States Food, Drug Administration. Safety Alerts for Human Medical Products > Synagis (palivizumab). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm155089.htm> 2009 (accessed 5 February 2013).

FDA 2010

United States Food, Drug Administration. Background Package for BLA 125283 motavizumab. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM213825.pdf> 2010 (accessed 5 February 2013).

Fleming 2005

Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2005;**59**(7):586–90.

Glanville 2009

Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2009;**25**(4):522–9.

Golder 2006

Golder S, McIntosh H, Duffy S, Glanville J, Centre for Reviews and Dissemination and UK Cochrane Centre Search Filters Design Group. Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. *Health Information and Libraries Journal* 2006;**23**(1):3–12.

GRADEpro 2008

Brozek J, Oxman A, Schünemann H. GRADEpro. 3.2 for Windows. –, 2008.

Hall 1979

Hall CB, Hall WJ, Speers DM. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. Outcome of respiratory syncytial virus. *American Journal of Diseases of Children* 1979;**133**(8):798–802.

Hall 2009a

Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New England Journal of Medicine* 2009;**360**(6):588–98.

Hall 2009b

Hall CB, Walsh EE. Respiratory syncytial virus. In: Feigin RD, et al. editor(s). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th Edition. Vol. 2, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:2462–87.

Hall 2010

Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Mendell GL, Bennett JE, Dolin R editor(s). *Mendell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th Edition. Vol. 2, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010:2207–21.

Higgins 2003

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327**(7414):557–60.

Higgins 2011a

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic*

Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2011.

Higgins 2011b

Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG (editors). Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2011.

Jacobson 2001

Jacobson PD, Kanna ML. Cost-effectiveness analysis in the courts: recent trends and future prospects. *Journal of Health Politics, Policy and Law* 2001;**26**(2):291–326.

Johnson 1997

Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *Journal of Infectious Diseases* 1997;**176**(5):1215–24.

Lefebvre 2011

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org*. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2011.

Mullins 2003

Mullins JA, Lamonte AC, Bresec JS, Anderson LJ. Substantial variability in community RSV season timing. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;**22**(10):857–62.

Nair 2010

Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**(9725):1545–55.

Purcell 2004

Purcell K, Fergie J. Driscoll Children's Hospital respiratory syncytial virus database: risk factors, treatment and hospital course in 3308 infants and young children, 1991 to 2002. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;**23**(5):418–23.

Ralstone 2009

Ralston S, Hill V. Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *Journal of Pediatrics* 2009;**155**(5):728–33.

Red Book 2012

American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK editor(s). *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th Edition. Elk Grove Village: Churchill Livingstone, 2012:609–18.

RevMan 2012

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012.

Robinson 2012

Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, Mckoy NA. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. [DOI: 10.1002/14651858.CD007743.pub3]

Shay 2001

Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *Journal of Infectious Diseases* 2001; **183**(1):16-22.

Simoes 2003

Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;**22**(Suppl 2):13-8.

Thompson 2003

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;**289**(2):179-86.

References to other published versions of this review**Lozano 2007**

Lozano JM, Escovar C, Vásquez V. Monoclonal antibodies for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD006602.pub2]

Wang 1999

Wang EEL, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD001725.pub2]

* Indicates the major publication for the study

CHARACTERISTICS OF STUDIES

Characteristics of included studies [ordered by study ID]

Abarca 2009

Methods	<p>Study design: 2-year study, using different methodologies. The first year of this study was a phase I/II, multicentre, open-label, dose-escalation study. The second year (consecutive RSV season) was a randomised (1:1), double-blind study</p> <p>Dates of study: late winter 2004 in the United States (year 1) and May to June 2005 (year 2). Dates for recruitment during year one in the Southern Hemisphere are not given</p> <p>Locations: year 1 - USA (9 sites), Chile (4 sites) and Brazil (3 sites). Year 2 - 6 sites in South America (4 in Chile and 2 in Brazil)</p>
Participants	<p>Season 1:</p> <p>217 children with:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) a gestational age between 32 and 35 weeks and were \leq 6 months of chronological age; or 2) were \leq 24 months of age and had CLD of prematurity requiring treatment with stable or decreasing doses of diuretics, steroids, or bronchodilators within the previous 6 months <p>Children were excluded if they had any of the following: hospitalisation at the time of entry (unless discharge was expected within 3 days of study entry); birth hospitalisation of > 6 weeks' duration (for children without CLD) or birth hospitalisation > 12 weeks' duration (for children with CLD); chronic oxygen therapy or mechanical ventilation at the time of study entry (including continuous positive airway pressure); congenital heart disease; evidence of infection with hepatitis A, B or C virus; known renal impairment; hepatic dysfunction; chronic seizure disorder; immunodeficiency or human immunodeficiency virus infection or mother with known infection; laboratory findings in blood obtained within 7 days before study entry for blood urea nitrogen or creatinine > 1.5 times the upper limit of normal for age; aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 1.5 times the upper limit of normal for age; haemoglobin < 9.5 G/dL, white blood cell count < 4000 cells/mm³, or platelet count < 120,000 cells/mm³; acute illness or progressive clinical disorder; active infection, including acute RSV infection; previous reaction to immunoglobulin intravenous (IVIG), blood products, or other foreign proteins; treatment with palivizumab; current or previous (within 120 days) treatment with immunoglobulin products (e.g. RSV-IVIG) or any investigational agents; current participation in any investigational study; or previous participation in any investigational study using RSV vaccines or monoclonal antibodies</p> <p>Season 2:</p> <p>136 children (66 in motavizumab group and 70 in palivizumab group) who received \geq 3 doses of motavizumab (3 or 15 mg/kg) in the previous RSV season and were \leq 24 months of age at enrolment</p>
Interventions	<p>During season 1, children received between 2 and 5 doses of motavizumab (3 or 15 mg/kg) at 30-day intervals, depending on when during the RSV season a child was enrolled</p> <p>During season 2, children were randomised to receive intramuscular injections of motavizumab (15 mg/kg) or palivizumab (15 mg/kg) every 30 days for a total of 4 to 5 doses</p>

Outcomes	Primary outcomes: adverse events and serious adverse events (assessed for severity and potential relationship to study drug) Children were followed for AEs and SAEs from the first study injection through 30 days after the final dose
Notes	The data extracted for our analysis includes only data from the second year, when the study was randomised and double-blind

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Study has 2 phases: first phase was open-label, with motavizumab and no comparison group. In the second consecutive RSV season children were randomly assigned 1:1 to receive motavizumab or palivizumab. The randomisation schedule was stratified by site with a block size of 4 (p. 268)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	During the second RSV season, treatment assignments were double-blind. Only the independent monitor and the study pharmacist had access to information that identified a patient's treatment allocation. Method of allocation concealment remains unclear (p. 268)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	In season 1, 217 children were enrolled. Of these 217, 136 children participated in the next season. Of the 136 children, 131 (96.3%) completed the second season of the study. Reasons for attrition are given within season 2, though for attrition between season 1 and season 2 are not. Despite only 131/136 participants completing the study, data on all 136 participants are reported in Table 2
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported in the methods are also reported in the results section. Adverse events were described on an as-reported basis, with clear criteria for defining adverse events, severe adverse events, etc
Other bias	Unclear risk	This study was sponsored by MedImmune. One of MedImmune employees assisted with data analysis and several study authors received research grants or were employees/

Abarca 2009 (Continued)

		consultants of MedImmune (p. 267, 272)
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Treatment assignments were double-blind. Does not state how the treatments were delivered. Only the independent monitor and the study pharmacist had access to information that identified a patient's treatment allocation (p. 268)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	This is an adverse events study, where the first phase was open-label. Details of monitoring regime are reported for season 1 and season 2, though it is unclear whether assessors had knowledge of which intervention participants received

Bentley 2011

Methods	Cost-utility analysis, payer's perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, GBP, UK
Participants	Infants with CLD, and preterm infants born at less than 29, 29 to 32, and 33 to 35 weeks gestational age
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: QALYs, mortality benefits included, risk of sequelae included Summary measures: incremental cost per QALY
Notes	This is an abstract of a presentation at a conference. Authors IF, KG and KB are employed at Abbott. This study suggests that the use of palivizumab is cost-effective in the UK

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Bentley 2011 (Continued)

Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Carbonell-Estrany 2010

Methods	Study design: randomised (1:1), double-blind, palivizumab-controlled, phase III, non-inferiority trial Dates of study: November 2004 and May 2006 during 2 RSV seasons in the northern hemisphere and 1 season in the southern hemisphere Locations: 347 sites in 24 countries
Participants	6635 preterm children (3329 to motavizumab group and 3306 to palivizumab group) with a gestational age ≤ 35 weeks who were either: 1) ≤ 24 months of age with chronic lung disease (CLD) that required medical management within 6 months before randomisation, or 2) ≤ 6 months of age at enrolment Exclusion criteria were: hospitalisation at randomisation (unless discharge was anticipated within 10 days); mechanical ventilation or other mechanical support; life expectancy < 6 months; active RSV infection; known renal, hepatic, chronic seizure, unstable neurologic or haemodynamically significant congenital heart disorders; immunodeficiency; use of palivizumab or RSV intravenous immunoglobulin < 3 months before randomisation or anticipated use during the study; receipt of RSV vaccine; and participation in any other investigational study
Interventions	Children received motavizumab (15 mg/kg) or palivizumab (15 mg/kg) applied as intramuscular injections at 30-day intervals for the total of 5 doses
Outcomes	Primary outcomes: hospitalisation or death due to RSV Primary efficacy outcome was met when a child had a positive RSV test and was hospitalised for respiratory symptoms or had a new onset of RSV-positive lower respiratory illness with worsening respiratory status while already in the hospital or when a death caused by RSV occurred Secondary outcomes: all-cause and RSV-specific outpatient medically attended lower respiratory tract infection (MALRI), frequency and incidence of medically attended otitis media (OM), frequency of prescribed antibiotics for LRI and OM, adverse events and serious adverse events (graded for severity and causality), development of anti-motavizumab antibodies, motavizumab serum concentrations Children were involved during only 1 season and were followed up for 150 days after randomisation

Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Children were randomly assigned 1:1 by using an interactive voice-response system to receive motavizumab or palivizumab. Randomisation was stratified by site and diagnosis of protocol-defined CLD (p. e36)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	All personnel at all sites were blind to study treatment. Motavizumab and palivizumab were provided in identical vials in coded kits (p. e36)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Attrition rates in both groups were same (1.8%) and reasons for attrition were provided. The ITT population included all randomly assigned patients. The safety population included all patients who received any study medication and had any safety follow-up (p. e37)
Selective reporting (reporting bias)	High risk	6635 participants from 347 sites in 24 countries. RSV-specific outpatient MALRI was assessed only in children from 133 sites (p. e38). This likely represents the sample size calculation on page e37, though it is unclear how these sites were selected, possibly introducing bias toward sites with better outcomes data. Standard deviations for continuous data (days) are not reported (p. e46)
Other bias	High risk	This study was sponsored by MedImmune. All authors were compensated by or employees of MedImmune (p. e35) Differences in laboratory methods used to test for the presence of RSV in this study were cited by the FDA as a significant methodological concern which may have favoured motavizumab over palivizumab in this study. This was cited as one of the reasons for rejecting the licensing approval for motavizumab

Carbonell-Estrany 2010 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Injections were provided in identical vials in coded kits. All personnel at all sites were blind to study treatment (p. e36)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	All personnel at all sites were blind to study treatment (p. e36)

Chirico 2009

Methods	Cost-utility and cost-effectiveness analysis, payer's perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 3% discount rate, 2007 EUR, Italy
Participants	Preterm infants of different gestational ages (GA) (less than 33 weeks, and 33 to 35 weeks), with or without bronchopulmonary dysplasia (BPD)
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation due to RSV infection (ordinary ward or ICU), mortality benefits included, risk of recurrent wheezing included, LYGs and QALYs Summary measures: incremental cost per QALY, incremental cost per LYG
Notes	Author U.S. is employed at Abbott. This paper was supported by a non-binding contribution provided by Abbott. This study suggests that palivizumab prophylaxis is cost-effective

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Chirico 2009 (Continued)

Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
---	--------------	---

Chiroli 2005

Methods	Cost-effectiveness analysis, payer's perspective, decision analytic model, 1-year follow-up, no discounting, 2004 EUR, Italy
Participants	Children with haemodynamically significant congenital heart disease (CHD)
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation due to RSV infection, ICU stay, mortality benefits included, risk of sequelae not included, LYGs Summary measures: incremental cost per LYG
Notes	Author SC is employed at Abbott. This study supports the cost-effectiveness of palivizumab prophylaxis

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

ElHassan 2006

Methods	Cost-utility analysis, societal perspective, decision analytic model, 8 years follow-up, 3% discount rate, 2002 USD, USA
Participants	Preterm infants without chronic lung disease (CLD) born at 26 to 32 weeks' gestation
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation due to RSV infection, mortality benefits not included, risk of asthma included Summary measures: incremental cost per QALY
Notes	No conflict of interest declared. This study supports implementing more restrictive guidelines for palivizumab prophylaxis

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Embleton 2007

Methods	Cost-effectiveness analysis, societal perspective, 1-year follow-up, no discounting, 2005 GBP, UK
Participants	Preterm infants with less than 32 weeks gestational age without BPD, or preterm infants with BPD

Embleton 2007 (Continued)

Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation, mortality benefits not included, risk of wheezing or asthma not included Summary measures: incremental cost per hospitalisation averted
Notes	Not funded by the industry. This study does not support the cost-effectiveness of palivizumab prophylaxis

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Feltes 2003

Methods	Study design: randomised (1:1), double-blind, placebo-controlled, multicentre trial Dates of study: 4 consecutive RSV seasons from 1998 through 2002 Locations: 76 - USA (47 sites), Canada (6 sites), Sweden (3 sites), Germany (4 sites), Poland (6 sites), France (4 sites) and UK (6 sites)
Participants	1287 children (639 to palivizumab group and 648 to placebo group) with congenital heart disease (CHD) who: 1) were ≤ 24 months old at the time of random assignment; 2) had documented haemodynamically significant CHD determined by the investigator; and

	<p>3) had unoperated or partially corrected CHD</p> <p>Children were not eligible if they had unstable cardiac or respiratory status, including cardiac defects so severe that survival was not expected or for which cardiac transplantation was planned or anticipated; were hospitalised, unless discharge was anticipated within 21 days; anticipated cardiac surgery within 2 weeks of random assignment; required mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation, continuous positive airway pressure, or other mechanical respiratory or cardiac support; had associated noncardiac anomalies or end-organ dysfunction resulting in anticipated survival of < 6 months or unstable abnormalities of end-organ function</p> <p>Additional exclusion criteria were known HIV infection; acute RSV or other acute infection or illness; previous receipt of palivizumab or other monoclonal antibody; receipt of investigational agents within the previous 3 months (other than investigational agents commonly used during cardiac surgery or the immediate postoperative period, i.e. nitric oxide); current participation in other investigational protocols of drugs or biological agents; or receipt of intravenous immune globulin (IVIG), including RSV-IVIG, within 3 months before random assignment or anticipated use of IVIG, RSV-IVIG, or open-label palivizumab during the study period. Children with uncomplicated small atrial or ventricular septal defects or patent ductus arteriosus were excluded</p> <p>Children with the following anatomic diagnoses were included in the cyanotic stratum: pulmonary atresia with ventricular septal defect, pulmonary atresia with intact septum, tetralogy of Fallot, single ventricle including hypoplastic left or right heart, tricuspid atresia, double-outlet right ventricle with transposed great arteries, Ebstein anomaly, or D-transposition of the great arteries with/without ventricular septal defect, with/without pulmonary stenosis. The remaining children were stratified to the “other” (acyanotic) stratum</p>
Interventions	Children received palivizumab (15 mg/kg) or an equal volume of placebo by intramuscular injection every 30 days for a total of 5 doses
Outcomes	<p>Primary outcome: incidence of RSV hospitalisation, including primary RSV hospitalisations and nosocomial RSV hospitalisations</p> <p>A primary RSV hospitalisation was defined as a hospitalisation for an acute cardiorespiratory illness in which the RSV antigen test was positive within 48 hours before or after admission. Deaths occurring outside the hospital that could be demonstrated to be associated with RSV were also considered as primary RSV hospitalisation end points. A nosocomial RSV hospitalisation was one in which hospitalised patients had an objective measure of worsening cardiorespiratory status reported as a serious adverse event and the RSV antigen test was positive</p> <p>Secondary outcomes: total RSV hospital days, RSV hospital days with increased supplemental oxygen, incidence and total days of RSV-associated intensive care, incidence and total days of RSV-associated mechanical ventilation, serum palivizumab concentration, the palivizumab through concentrations before second and fifth doses, adverse events and serious adverse events (assessed for severity and potential relation to study drug)</p> <p>Children participated during only 1 season and were followed for 150 days after random assignment (30 days after the last scheduled study injection)</p>
Notes	
<i>Risk of bias</i>	

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random assignment was based on a computer-generated sequence, and was stratified by site to reduce the effect of practice discrepancies and anatomic cardiac lesion. Randomisation was performed centrally with the use of an interactive voice response system (p. 533)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Children were randomly assigned 1:1 to receive palivizumab or an equal volume of identically appearing placebo. Palivizumab and placebo were supplied in coded vials and dispensed in a syringe that did not identify the contents. Randomisation was performed centrally using an interactive voice response system (p. 533)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	95.6% of participants in the palivizumab group and 95.5% in the placebo group completed the study, and 93% of participants in the palivizumab group and 91.8% in the placebo group received all 5 injections. All randomly assigned patients were included in the safety and efficacy analyses, and patients who received at least 1 dose of study drug were included in the analyses of serum palivizumab concentrations (p. 534)
Selective reporting (reporting bias)	High risk	All primary and secondary outcomes and safety/adverse events data were included in report of results. Adverse events were categorised, and graded by a blinded investigator for potential relation to study drug (p. 534). Standard deviations for continuous data (days) are not reported (p. 536)
Other bias	Unclear risk	This study was supported by MedImmune, several MedImmune employees contributed to this study (p. 532, 538)
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Palivizumab and placebo were identically appearing, supplied in coded vials and dispensed in a syringe that did not identify the contents (p. 533)

Feltes 2003 (Continued)

Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	This was a double-blind study with good randomisation protocols. Adverse events were categorised, and graded by a blinded investigator for potential relation to study drug (p. 534)
---	----------	--

Feltes 2011

Methods	Study design: randomised (1:1), multinational, double-blind, palivizumab-controlled, phase II trial Dates of study: 2 RSV seasons (2005 to 2006, and 2007 to 2008) Locations: 34 sites in season 1 (North America, 51; European Union, 56; and rest of the world, 27) and 100 sites in season 2 (North America, 37; European Union, 48; and rest of the world, 15)
Participants	1236 children (624 to motavizumab group and 612 to palivizumab group) aged ≤ 24 months who had: 1) Documented haemodynamically significant CHD defined as uncorrected or palliated cyanotic CHD or acyanotic CHD associated with documented pulmonary hypertension (systolic pulmonary arterial pressure ≥ 40 mm Hg) and/or a requirement for daily medication to manage congestive heart failure Patients not eligible for enrolment included those with unstable cardiac or respiratory status, including severe cardiac defects with unanticipated survival or with anticipated cardiac transplantation; hospitalisation, unless discharge was anticipated within 21 days; cardiac surgery anticipated within 2 weeks of randomisation; any requirement for mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation, continuous positive airway pressure, or other mechanical respiratory or cardiac support; any associated noncardiac anomalies or end organ dysfunction resulting in anticipated survival of < 6 months or unstable abnormalities of end organ function; acute respiratory illness, or other acute infection or illness (patients with respiratory symptoms were tested for RSV before randomisation and were excluded if they were positive); chronic seizure or neurologic disorder; immunodeficiency; mother with human immunodeficiency virus (HIV) infection (unless the child was negative for HIV infection); known allergy to any immunoglobulin products; receipt of any polyclonal antibody or palivizumab within 3 months before randomisation; use of any investigational agents other than those commonly used during cardiac surgery or the immediate postoperative period; or current participation in any other investigational protocols Children with cyanotic CHD included those with the most commonly encountered cyanotic cardiac lesions. Children who did not have one of the designated diagnoses to be included in the cyanotic stratum were classified as 'other' anticipating that this group would largely comprise children with acyanotic CHD lesions
Interventions	Children received motavizumab (15 mg/kg) or palivizumab (15 mg/kg) applied as intramuscular injections at 30-day intervals for a total of 5 doses
Outcomes	Primary outcomes: adverse events and serious adverse events (assessed for severity and relationship to study drug) Secondary outcomes: incidence of RSV hospitalisation, RSV outpatient medically at-

	<p>tended lower respiratory tract infection (for patients in season 2 only) RSV hospitalisation was defined as hospitalisation for cardiac/respiratory symptoms accompanied by a positive RSV test or a new onset of RSV-positive lower respiratory illness with worsening respiratory status while already in the hospital or death caused by RSV. RSV outpatient MALRI was an outpatient medically attended event diagnosed as a lower respiratory illness accompanied by a positive RSV test. Each patient participated during a single RSV season and was followed for 150 days after random assignment (30 days after the last dose of study drug)</p>	
Notes	<p>Inclusion and exclusion criteria for patients in this study are consistent with criteria in Feltes 2003</p>	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Patients were randomly assigned 1:1 using an interactive voice-response system. Randomisation was stratified by site and the presence or absence of cyanotic CHD (p. 187)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Motavizumab and palivizumab were provided in identical vials in coded kits. Randomisation was performed centrally. All study personnel were blinded to treatment assignments (p. 187)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Comparable attrition rates in both groups. Reasons for attrition given in supplemental material. The ITT population included all randomised patients. The safety population included all patients who received any study medication and had any safety follow-up (p. 187)
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Adverse events were determined on an as-encountered basis, and assessed for severity and relationship to study drug by the blinded site investigators (p. 187). Secondary outcomes reported in the methods are also reported in the results section. RSV outpatient MALRIs were assessed for patients in season 2 only, with no explanations provided, and without reporting the total number of randomised patients in the subset

Other bias	Unclear risk	This study was sponsored by MedImmune (p. 186). MedImmune was involved in study design; collection, analysis and interpretation of data; and writing of the manuscript. Several authors are employees/consultants/speakers of MedImmune
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Motavizumab and palivizumab were delivered in identical vials in coded kits. All study personnel were blinded to treatment assignments (p. 187)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Study was not powered as a stand-alone efficacy study, though it reports efficacy data (p. 189). The authors note that despite this, their results were consistent with previous studies, thus the actual impact of the study being underpowered may be minimal

Fernandez 2010

Methods	Study design: phase II, randomised (1:1:1), double-blind, cross-over study Dates of study: 1 RSV season (April 2006 through February 2007) Locations: 18 - Chile (7 sites), New Zealand (5 sites) and Australia (6 sites)
Participants	260 children (83 to M/P treatment group, 84 to P/M treatment group, and 93 to motavizumab only group) born preterm who: 1) had gestational age \leq 35 weeks <i>and</i> the chronological age was \leq 6 months at the time of entry into the study; or 2) if they were \leq 24 months of age at the time of entry into the study and had a diagnosis of CLD of prematurity requiring medical management within 6 months before randomisation Eligible children had to be in good health at the time of study entry. They could not be hospitalised (unless discharge was expected within 10 days); be receiving chronic oxygen therapy or any ventilatory support; have significant congenital heart disease; have evidence of infection with hepatitis A, B, or C virus or HIV; have any acute illness, including acute RSV infection; known renal impairment, hepatic dysfunction, chronic seizure disorder or immunodeficiency; have suspected serious allergic or immune-mediated events in association with prior receipt of immunoglobulins, blood products or other foreign proteins; have received within the past 120 days or currently be receiving immunoglobulin products, palivizumab or any investigational agent
Interventions	Children received motavizumab (15 mg/kg) or palivizumab (15 mg/kg) applied as intramuscular injections at 30-day intervals for a total of 5 doses in the following way: 1) 2 doses of motavizumab followed by 3 doses of palivizumab - M/P treatment group 2) 2 doses of palivizumab followed by 3 doses of motavizumab - P/M treatment group 3) 5 doses of motavizumab only - control

Outcomes	<p>Primary outcomes: adverse events, serious adverse events and laboratory evaluations AEs were assessed for severity, relationship to study treatment, and whether the event met criteria as an SAE Secondary outcomes: anti drug antibodies and serum trough concentrations of motavizumab and palivizumab Children were monitored for AEs and SAEs from the time of randomisation through study day 150 (30 days after the final planned dose)</p>	
Notes	<p>This is a cross-over study whereby participants received either motavizumab/palivizumab, palivizumab/motavizumab or motavizumab only, with cross-over occurring after dose 2, out of a total of 5 doses. The data extracted for our analysis include only data after the first 2 doses, before the cross-over occurred</p>	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Children were randomly assigned 1:1:1 (stratified by site) using an automated randomisation system (p. 2)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	This was a randomised, double-blind study (p. 2). Method of allocation concealment remains unclear; no information is provided
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	94.6% of subjects received all 5 doses of study drug and 92.7% subjects completed the study. Reasons for attrition are given (p. 5). The safety population included all randomised subjects who received study drug and had any safety follow-up (p. 4)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported in the methods are also reported in the results section. Adverse events were determined on an as-encountered basis and assessed by the investigator for severity, relationship to study drug and whether it met criteria as an SAE (p. 3)
Other bias	Unclear risk	This study was sponsored by MedImmune (p. 12). All authors received research grants/funding or were employees of MedImmune. MedImmune was involved in study design, and analysis and interpretation of data

Fernandez 2010 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Details on blinding of participants and personnel are not available
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Details on blinding of participants and personnel are not available

Garcia-Altés 2010

Methods	Cost-effectiveness analysis, payer's perspective, decision analytic model, 1-year and an alternative lifetime follow-up, 3% discount rate, 2008 EUR, Spain	
Participants	Preterm children less than 2 years old with and without chronic lung disease, children less than 2 years old with chronic lung disease and children less than 5 years old with congenital heart disease	
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis	
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation rate, mortality benefits included, risk of sequelae not included, ICU stay Summary measures: incremental cost per hospitalisation averted, incremental cost per LYG	
Notes	Not funded by the industry. Administration of palivizumab is not cost-effective in these populations, neither for hospitalisations averted nor for LYGs. Paper is written in Spanish	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Garcia-Altes 2010 (Continued)

All outcomes		
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Hampp 2011

Methods	Cost-effectiveness analysis, payer's perspective, decision analytic model, no discounting, 2010 USD, Florida, USA
Participants	Children up to 2 years of age with: CLD only, CHD only, CLD and prematurity (\leq 32 weeks gestation), CHD and prematurity, CHD and CLD, any of these indications, none of these indications and premature infants up to 6 months of age
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: incidence rate of hospitalisation due to RSV infection, absolute risk reduction, mortality benefits not included, risk of wheezing or asthma not included Summary measures: incremental cost per RSV hospitalisation avoided
Notes	No conflict of interest reported. This study suggests that recommendations for the use of palivizumab should be reconsidered, because the cost of prophylaxis far exceeded the economic benefit of prevented hospitalisations in any risk group

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Hampp 2011 (Continued)

Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
---	--------------	---

Harris 2011

Methods	Cost-effectiveness analysis, societal perspective, decision analytic model, no discounting, 2007 CAD, Canada
Participants	Children less than 2 years old with haemodynamically significant CHD, born at 36 weeks gestation
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: risk of admission to hospital, days in hospital, mortality benefits included, risk of sequelae not included Summary measures: incremental cost to prevent one day of hospitalisation
Notes	Author DGH received an honorarium of less than CAD 1000 from Abbott Laboratories. This study suggests that palivizumab is not cost-effective

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Hascoet 2008

Methods	Cost-effectiveness analysis, societal and payer's perspective, decision analytic model, life-time follow-up, 3% discount rate, 2006 EUR, France
Participants	Preterm infants born at 32 weeks of gestational age or less, with BPD or CHD
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: mortality benefits included, risk of sequelae included, hospitalisation due to RSV infection Summary measures: incremental cost per YLG, cost per hospitalisation averted
Notes	Author HB is employed at Abbott. This study suggests that palivizumab prophylaxis is cost-effective. Paper is written in French

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

IMPact-RSV 1998

Methods	Study design: multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial Dates of study: 1996 to 1997 RSV season Locations: 139 - USA (119 sites), UK (11 sites) and Canada (9 sites)
---------	---

Participants	<p>1502 children (1002 in palivizumab group and 500 in placebo group) who were either: 1) 35 weeks gestation or less and 6 months of age or younger; or 2) 24 months old or younger and had a clinical diagnosis of BPD requiring ongoing medical treatment (i.e. supplemental oxygen, steroids, bronchodilators or diuretics within the past 6 months)</p> <p>Children were excluded if they had any of the following: hospitalisation at the time of entry that was anticipated to last more than 30 days; mechanical ventilation at the time of entry; life expectancy less than 6 months; active or recent RSV infection; known hepatic or renal dysfunction, seizure disorder, immunodeficiency, allergy to IgG products; receipt of RSV immune globulin within the past 3 months; or previous receipt of palivizumab, other monoclonal antibodies, RSV vaccines or other investigational agents. Children with congenital heart disease were excluded, except for those with a patent ductus arteriosus or a septal defect that was uncomplicated and haemodynamically insignificant</p> <p>Attrition: 16 participants due to death (n = 7), withdrawal of consent (n = 4) or loss to follow-up (n = 5)</p>	
Interventions	<p>Children received palivizumab (15 mg/kg) or an equivalent volume of placebo applied as intramuscular injections every 30 days for a total of 5 doses</p>	
Outcomes	<p>Primary outcome: hospitalisation with confirmed RSV infection Children were considered to have reached the primary outcome if: 1) they were hospitalised for a respiratory illness and the RSV antigen test of respiratory secretions was positive; or 2) if children already hospitalised for reasons other than RSV illness had a positive RSV test, and had a minimum LRI score of 3 and at least 1 point higher compared with their last health visit</p> <p>Secondary outcomes: total RSV hospital days, RSV hospital days with increased supplemental oxygen, RSV hospital days with moderate/severe lower respiratory tract illness, incidence and total days of intensive care and mechanical ventilation, incidence of non-RSV hospitalisation, incidence of otitis media, adverse events (assessed for severity and potential relationship to study drug)</p> <p>Children were followed for 150 days from randomisation (30 days after the last scheduled injection)</p>	
Notes		
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Randomisation (2 treatment to 1 control) was performed centrally using an interactive voice randomisation system (p. 532)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Participants were centrally randomised to receive palivizumab or an equal volume of identically appearing placebo. Palivizumab and placebo were supplied as powder in

IMpact-RSV 1998 (Continued)

		coded vials and dispensed in a syringe that did not identify the contents (p. 532)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	99% of children completed the protocol follow-up, 94% of placebo group and 92% of palivizumab group received all 5 injections. All randomised patients were included in the safety and efficacy analyses (p. 532, 533)
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Primary and secondary endpoints listed in the methods on page 532 are reported in results section on pages 533 to 534. Adverse events were defined as they happened, in both groups, and reported on page 534. Standard deviations for continuous data (days) are not reported (p. 533, 534)
Other bias	Unclear risk	Employees of MedImmune contributed to the study and assisted in preparation of the manuscript (p. 537)
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Participants were centrally randomised to receive palivizumab or an equal volume of identically appearing placebo (p. 532)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Adverse events were judged by the blinded investigator to be related or not to the study drug (p. 534) LRI score was completed on all patients, regardless and all patients were followed for 150 days (30 days after the last immunisation), regardless of the amount of study drug they received (p. 532)

Joffe 1999

Methods	Cost-effectiveness analysis, societal perspective, decision analytic model, 3% discount rate, 1995 USD, California, USA
Participants	Preterm infants discharged from the neonatal intensive care unit within 12 months prior to RSV season (8 risk groups)
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to RSV-IVIG prophylaxis and no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: number needed to treat to prevent 1 RSV hospitalisation, mortality benefits included, risk of sequelae not included Summary measures: incremental cost per hospitalisation averted, incremental cost per

Joffe 1999 (Continued)

	LYG	
Notes	No conflict of interest declared. This study suggests more restrictive recommendations for the use of palivizumab	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Kang 2009

Methods	Cost-effectiveness analysis, payer's and societal perspective, decision analytic model, life-time follow-up, 5% discount rate, KW, Korea
Participants	Children with congenital heart disease
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: number of RSV hospitalisations and deaths avoided Summary measures: incremental cost per LYG
Notes	This is an abstract of a presentation at a conference. This study suggests that the use of palivizumab is cost-effective
Risk of bias	

Kang 2009 (Continued)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Lanctot 2008

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision-analytic model, lifetime follow-up, 5% discount rate, 2007 CAD, Canada
Participants	Preterm infants born at 32 to 35 weeks of gestational age without chronic lung disease
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation due to RSV infection (general ward or ICU), risk of asthma and recurrent wheezing included, mortality benefits included, LYGs, QALYs Summary measures: incremental cost per YG, incremental cost per QALY
Notes	Abbott provided financial support for this analysis. This study suggests that palivizumab prophylaxis is cost-effective from both perspectives, in patients with 2 or more risk factors

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Lanctot 2008 (Continued)

Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Lazaro y de Mercado 2006

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 3% discount rate, 2006 EUR, Spain
Participants	Preterm infants born at 32 to 35 weeks' gestational age with 2 or more risk factors described by the Spanish Neonatology Society
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: life expectancy, mortality benefits included, hospitalisation rate, risk of recurrent wheezing included, number needed to treat Summary measures: incremental cost per YLG, incremental cost per QALY
Notes	Funded by the industry. This study suggests that palivizumab is a cost-effective alternative for the prophylaxis of RSV in preterm children with 2 or more risk factors. Paper is written in Spanish

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Lazaro y de Mercado 2006 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Lazaro y de Mercado 2007

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 3.5% discount rate, 2006 EUR, Spain	
Participants	Preterm infants born at 35 weeks of gestational age or less and 6 months of age or younger, or 24 months old or younger and with a clinical diagnosis of BPD requiring ongoing medical treatment	
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis	
Outcomes	Effectiveness outcomes: life expectancy, mortality benefits included, hospitalisation rate, risk of recurrent wheezing included, number needed to treat Summary measures: incremental cost per LYG, incremental cost per QALY	
Notes	No conflict of interest declared. However, for the economic evaluation performed on the same topic by the same authors in 2006, the authors received a grant from Abbott. This study suggests that palivizumab is a cost-effective alternative for the prophylaxis of RSV in preterm children with 2 or more risk factors. Paper is written in Spanish	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Lazaro y de Mercado 2007 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Lofland 2000

Methods	Cost-effectiveness analysis, payer's perspective, decision analytic model, 1-year follow-up, no discounting, 1999 USD, USA
Participants	Preterm infants (≤ 35 weeks of gestational age) and children with BPD
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation due to RSV infection, mortality benefits not included, risk of sequelae not included Summary measures: incremental cost per RSV hospitalisation avoided
Notes	Paper was supported by a grant from MedImmune, Inc., Gaithersburg. This study gives ICER ranges for different palivizumab prophylaxis costs, and leaves the conclusions about the cost-effectiveness up to the readers

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Lofland 2000 (Continued)

Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Mayen-Herrera 2011

Methods	Cost-utility analysis, payer's perspective, decision analytic model, 3% discount rate, MXN, Mexico
Participants	Preterm infants born at less than 29 weeks of gestational age
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: QALYs Summary measures: incremental cost per QALY
Notes	This is an abstract of a presentation at a conference. Author EMH is employed at Abbott. This study suggests that palivizumab prophylaxis is cost-effective

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Mayen-Herrera 2011 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Neovius 2011

Methods	Cost-utility and cost-effectiveness analysis, societal perspective, decision analytic Markov model, lifetime follow-up, 3% discount rate, 2009 SEK, Sweden
Participants	Preterm infants born at less than 29 weeks of gestation
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation due to RSV infection, risk of asthma included, mortality benefits included Summary measures: incremental cost per QALY, incremental cost per LYG
Notes	Authors KB and KS are employed at Abbott. Study was funded by Abbott Scandinavia. Palivizumab was found to be cost-effective, based on a willingness-to-pay of SEK 500,000 per QALY

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Neovius 2011 (Continued)

Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
---	--------------	---

Nuijten 2007

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 3.5% discount rate, 2003 GBP, UK	
Participants	Preterm infants born at 35 weeks of gestation or less, children with BPD (≤ 2 years) and children with CHD (≤ 2 years)	
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis	
Outcomes	Effectiveness outcomes: mortality benefits included, risk of sequelae included, hospitalisation rate, life expectancy, utilities Summary measures: incremental cost per YG, incremental cost per QALY	
Notes	Funded by the industry. This study suggests that palivizumab prophylaxis may be a cost-effective option against severe RSV infections in the UK versus no prophylaxis	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Nuijten 2009a

Methods	Cost-utility and cost-effectiveness analysis, societal perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, no discounting, 2006 EUR, Netherlands
Participants	Preterm infants and infants with BPD (as one subgroup) and children with CHD (as another subgroup)
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation due to RSV infection, risk of asthma and recurrent wheezing included, mortality benefits included, life expectancy, utilities Summary measures: incremental cost per QALY, incremental cost per LYG
Notes	Author WW is employed at Abbott. Author MN was paid by Abbott to conduct this analysis. This study suggests that palivizumab prophylaxis is cost-effective

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Nuijten 2009b

Methods	Cost-utility and cost-effectiveness analysis, societal and payer's perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 5% discount rate, 2006 EUR, Germany
Participants	Infants with haemodynamically significant congenital heart disease
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation due to RSV infection, risk of asthma and recurrent wheezing included, mortality benefits included, utilities Summary measures: incremental cost per QALY, incremental cost per LYG
Notes	Author WW is employed at Abbott. Author MN was paid by Abbott to conduct this analysis. This study suggests that palivizumab prophylaxis is cost-effective

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Nuijten 2010

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 3% discount rate, 2006 EUR, Spain
Participants	Preterm children born at or before 32 weeks of gestational age who were less than 6 months old at the onset of RSV season

Nuijten 2010 (Continued)

Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: mortality benefits included, risk of sequelae included, hospitalisation rate, life expectancy, utilities Summary measures: incremental cost per LYG, incremental cost per QALY
Notes	Funded by the industry. This study suggests that palivizumab may be a cost-effective prophylactic option against severe RSV infections in Spain compared to no prophylaxis

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Ravasio 2006

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's perspective, decision analytic model, 14 years follow-up, 3% discount rate, EUR, Italy
Participants	Preterm infants of less than 33 weeks, or 33 to 35 weeks of gestation, with and without BPD
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis

Ravasio 2006 (Continued)

Outcomes	Effectiveness outcomes: mortality benefits included, hospitalisation rate, risk of asthma included Summary measures: incremental cost per LYG, incremental cost per QALY
Notes	Funded by the industry. This study suggests that palivizumab is cost-effective in prevention of RSV infection in preterm infants. Paper is written in Italian

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Raya Ortega 2006

Methods	Cost-effectiveness analysis, payer's perspective, decision analytic model, 1-year follow-up, no discounting, 2006 EUR, Spain
Participants	Preterm infants born at 32 to 35 weeks of gestation
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation rate Summary measures: incremental cost per hospitalisation avoided
Notes	Not funded by the industry. This study suggests that palivizumab prophylaxis is not cost-effective. Paper is written in Spanish

<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Resch 2008

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision-analytic model, lifetime follow-up, 5% discount rate, 2006 EUR, Austria
Participants	Preterm infants born at 35 weeks of gestation or less, children with BPD and children with CHD
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation, mortality benefits included, life expectancy, risk of asthma included Summary measures: incremental cost per LYG, incremental cost per QALY
Notes	Author WW is employed at Abbott. Palivizumab was cost-effective compared to no prophylaxis in high-risk infants in Austria

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
-------------	---------------------------	------------------------------

Resch 2008 (Continued)

Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Resch 2012

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision-analytic model, lifetime follow-up, 5% discount rate, 2010 EUR, Austria
Participants	Preterm infants born at 36 weeks of gestation or less, children with BPD and children with CHD
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: YLG, QALY, mortality benefits included, risk of sequelae included Summary measures: incremental cost per YLG, incremental cost per QALY
Notes	Conflicts of interest are not clearly stated. Author SS is employed at Abbott. Study suggests that palivizumab is cost-effective in prevention of RSV disease in high-risk infants. This study incorporated changes in medication costs and new country-specific epidemiologic data, as compared to Resch 2008

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Resch 2012 (Continued)

Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Rietveld 2010

Methods	Cost-effectiveness analysis, societal perspective, decision analytic model, 1-year follow-up, no discounting, 2000 EUR, Netherlands
Participants	Preterm infants born at 28 weeks of gestation or less, with birth weight \leq 2500 g, having BPD and aged 0 months at the beginning of the season (October)
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation rate, mortality benefits not included, risk of sequelae not included Summary measures: cost per hospitalisation averted
Notes	Not funded by the industry. This study recommends a restrictive immunisation policy, immunizing only the children with BPD in high-risk months

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Rietveld 2010 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Roeckl-Wiedmann 2003

Methods	Cost-effectiveness analysis, societal perspective, decision analytic model, 1-year follow-up, no discounting, EUR, Germany	
Participants	Preterm infants of male gender born at ≤ 35 weeks of gestational age, with siblings in daycare, discharge between October and December, and with or without CLD. Economic evaluation is nested in the Munich RSV study	
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis	
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation rate, mortality benefits included, risk of sequelae not included Summary measures: cost per hospitalisation averted	
Notes	Funded by the industry. This study suggests restrictive use of palivizumab prophylaxis in preterm infants with CLD in their risk combination	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Roeckl-Wiedmann 2003 (Continued)

Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Salinas-Escudero 2012

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's perspective, decision analytic model, 18 years follow-up, 3% discount rate, 2009 USD, Mexico
Participants	Preterm infants without CLD or CHD, born at less than 29, or at 29 to 32 weeks of gestational age, and up to 6 months old at the start of the RSV season, or born during the season
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: LYG, QALY, risk of asthma included, mortality benefits included Summary measures: incremental cost per LYG, incremental cost per QALY
Notes	The authors received support of Abbott Laboratories in Mexico. This study suggests that palivizumab is a cost-effective alternative for preterm infants ≤ 32 weeks of gestational age (wGA) in Mexico

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Smart 2010

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 5% discount rate, 2010 CAD, Canada
Participants	Preterm infants born at 32 to 35 weeks' gestational age
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation rate, mortality benefits included, with and without risk of sequelae included, life expectancy Summary measures: incremental cost per YG, incremental cost per QALY
Notes	Not funded by the industry. Palivizumab was cost-effective compared to no prophylaxis in high-risk infants in Canada. Methodology was based on Lanctot 2008 study

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Smart 2010 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Subramanian 1998

Methods	Study design: randomised (2:1), double-blind, placebo-controlled, phase I/II, multicentre, dose-escalation trial Dates of study: 1995 to 1996 RSV season Locations: 10 sites (locations not specified)
Participants	62 patients (42 to palivizumab group and 20 to placebo group) who: 1) were born at ≤ 35 weeks of gestation and were ≤ 6 months of age; or 2) had bronchopulmonary dysplasia and were ≤ 24 months of age Infants were excluded if they had any of the following: mechanical ventilation at the time of enrolment; life expectancy < 1 year; known renal impairment, hepatic dysfunction, persistent seizure disorder or immunodeficiency; blood urea nitrogen, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase or bilirubin > 1.5 times the upper limit of normal for age; haemoglobin < 9.0 g/dl; white blood cell count < 2000 cells/mm ³ ; platelet count $< 110,000$ cells/mm ³ ; abnormal serum IgG, IgM and IgA values, positive hepatitis B surface antigen, hepatitis C antibody or HIV antibody (unless provided to be not infected with HIV); supplemental oxygen requirement of $> 30\%$ FiO ₂ or > 1.5 litres/min; any acute illness or progressive clinical disorder, including acute RSV infection; previous reaction to intravenous immunoglobulin, blood products or other foreign proteins; treatment with intravenous immunoglobulin or other immunoglobulin products within the past 2 months; treatment with other investigational agents or participation in any investigational study of RSV agents; or expectation that the patient would not be able to be followed for the duration of the study
Interventions	Children received 3, 10 or 15 mg/kg of palivizumab intravenously, or an equal volume of placebo applied as intravenous infusion every 30 days (- 3 to + 7 days) for up to 5 doses
Outcomes	Primary outcomes: adverse events (assessed for severity, seriousness and relationship to study drug) Secondary outcomes: frequency and severity of RSV infection Infants who were assessed by the family or the patient's physician as having a respiratory infection or who had 2 or more of the following new respiratory symptoms (coryza, fever, cough, wheezing, intercostal retractions or nasal flaring) or who had exacerbation of existing respiratory conditions were evaluated for evidence of RSV infection (RSV antigen). When a child was hospitalised for RSV illness, the child was evaluated daily until discharge Patients were followed for 150 days (30 days after the last infusion)

Notes	The data extracted for our analysis includes only data for 15 mg/kg dosing regimen	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Randomisation (1 placebo: 2 MEDI-493 within each dosage) was done centrally. Insufficient information about sequence generation process is given (p. 111)
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The study drug (palivizumab or placebo) was dispensed from the pharmacy in a syringe enclosed in a plastic bag that did not contain the drug assignment on the label (p. 111, 112)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All randomised patients who received study drug were included in analyses. Overall 91.9% patients completed the study. Reasons for attrition are given (p. 112)
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All outcomes reported in the methods are also reported in the results section. LRI score was used; adverse events were reported on as-encountered basis and assessed by the blinded investigator for relationship to study drug (p. 111)
Other bias	Unclear risk	Several authors of this study are MedImmune employees (p. 110)
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Study drug assignment and the investigators were blinded. Study drugs were dispensed from the pharmacy in a syringe enclosed in a plastic bag that did not contain the drug assignment on the label. The safety monitoring committee had the power to unblind the study group assignment if needed, but didn't do it during their review (p. 111, 112)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Outcomes were assessed by the blinded investigator. The treatment assignment was unblinded by the medical monitor for 1 child who died who was assigned to the placebo group (p. 111, 112)

Tam 2009

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's and societal perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 5% discount rate, 2007 CAD, Canada
Participants	Infants less than 1 year of age on Baffin Island
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation rate, mortality benefits included, risk of sequelae not included, life expectancy, utilities Summary measures: incremental cost per YLG, incremental cost per QALY
Notes	Funded by the industry. Palivizumab was cost-effective in infants less than 1 year of age residing in the Eastern Canadian Arctic. However, palivizumab was not cost-effective for infants of all ages residing in Iqaluit

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Vogel 2002

Methods	Cost-effectiveness analysis, societal perspective, decision analytic model, no discounting, 2000 NZD, New Zealand
Participants	Preterm infants < 32 weeks' gestational age
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation rate, mortality benefits not included, risk of sequelae not included, number needed to treat Summary measures: cost per hospitalisation averted
Notes	Funded by the industry. This study does not indicate cost savings associated with the use of palivizumab for any subgroup

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Wang 2011

Methods	Cost-utility analysis, payer's perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 3.5% discount rate, 2006 GBP, UK
Participants	Preterm infants ≤ 35 weeks gestational age. Subgroup analyses in four categories: CLD, CLD/CHD, acyanotic CHD and cyanotic CHD

Wang 2011 (Continued)

Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: odds ratios for age, gestational age, gender, CHD, CLD, sibling at school, multiple births, smoking exposure, overcrowding, parental education of high school or less, mortality benefits included, with and without risk of sequelae included Summary measures: incremental cost per QALY
Notes	Not funded by the industry. This study suggests that palivizumab is not cost-effective

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Weiner 2012

Methods	Cost-utility analysis, societal perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 3% discount rate, 2010 USD, USA
Participants	Preterm infants without CLD or CHD divided in 4 subgroups; data presented for infants born at less than 32 weeks of gestation and with 6 months of chronological age or less
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis

Weiner 2012 (Continued)

Outcomes	Effectiveness outcomes: QALYs, utilities, mortality benefits included, risk of sequelae not included Summary measures: incremental cost per QALY
Notes	Funded by the industry. This study suggests that palivizumab prophylaxis is highly cost-effective

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

Yount 2004

Methods	Cost-effectiveness and cost-utility analysis, payer's perspective, decision analytic model, lifetime follow-up, 3% discount rate, 2002 USD, USA
Participants	Children with congenital heart disease ≤ 2 years old
Interventions	Palivizumab prophylaxis compared to no prophylaxis
Outcomes	Effectiveness outcomes: hospitalisation rate, life expectancy, mortality benefits included, risk of sequelae included Summary measures: incremental cost per YG, incremental cost per QALY

Notes	Not funded by the industry. Routine use of palivizumab in young children with haemodynamically significant CHD needs to be evaluated further	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Other bias	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	See Appendix 6 for assessment of risk of bias in economic evaluations

AEs = adverse events

BPD = bronchopulmonary dysplasia

CAD = Canadian dollar

CHD = congenital heart disease

CLD = chronic lung disease

EUR = Euro

GA = gestational age

GBP = Great British pound

HIV = human immunodeficiency virus

ICER = incremental cost-effectiveness ratio

ICU = intensive care unit

IVIG = intravenous immunoglobulin

ITT = intention-to-treat

KW = Korean won

LRI = lower respiratory tract infection

LYGs = life-years gained

MALRI = medically attended lower respiratory tract infection

MXN = Mexican peso

NZD = New Zealand dollar
 RSV = respiratory syncytial virus
 QALYs = quality-adjusted life-years
 SAEs = serious adverse events
 SEK = Swedish krona
 UK = United Kingdom
 USA = United States of America
 USD = United States dollar
 wGA = weeks of gestational age

Characteristics of excluded studies *[ordered by study ID]*

Study	Reason for exclusion
Banerji 2009	This is a partial economic evaluation study
Buckley 2010	This is a partial economic evaluation study
Chan 2003	This is a partial economic evaluation study
Clark 2000	This is a partial economic evaluation study
Datar 2012	This is a partial economic evaluation study
Farina 2002	This is a partial economic evaluation study
Korbal 2003	This is a retrospective analysis, not a randomised controlled trial
Krilov 2010	This is a partial economic evaluation study
Lapena Lopez 2003	This is a partial economic evaluation study
Lee 2001	This is a partial economic evaluation study
Marchetti 1999	This is a partial economic evaluation study
Marques 2010	This is a partial economic evaluation study
Martinez 2002	This is a trial with a historical control, not a randomised controlled trial
McCormick 2002	This is a partial economic evaluation study
Meberg 2006	This is a partial economic evaluation study
Meissner 1999	Product SB 209763 is not palivizumab. It is another kind of intramuscular monoclonal antibody against respiratory syncytial virus (RSV) that failed to prove efficacy in preventing severe RSV disease

(Continued)

Numa 2000	This is neither a cost-effectiveness nor a cost-utility analysis
Parmigiani 2001	This is not a randomised controlled trial
Rackham 2005	This is a partial economic evaluation study
Reeve 2006	This is a partial economic evaluation study
Rodriguez 2008	This is a partial economic evaluation study
Shireman 2002	This is neither a cost-effectiveness nor a cost-utility analysis
Stevens 2000	This economic evaluation analyses RSV-IVIG and palivizumab together. Results of these analyses represent combined effect of both prophylaxis. There is no comparison of palivizumab prophylaxis alone with placebo, no prophylaxis or other prophylaxis
Strutton 2003	This is a systematic review of economic evaluations and not a primary analysis
Takeuchi 2002	This is not a randomised controlled trial
Vann 2007	This is a partial economic evaluation study
Wang 2008	The technology assessment performed in Wang 2008 was later updated and reported in Wang 2011
Wegner 2004	This is a partial economic evaluation study
Wendel 2010	This is a partial economic evaluation study

Characteristics of studies awaiting assessment *[ordered by study ID]*

NCT00233064

Methods	Study design: phase IV, randomised, double-blind, dose comparison trial Date of first enrolment: October 2005 Target sample size: 417 Recruitment status: completed in November 2007 Locations: sites in USA Sponsor: MedImmune LLC
Participants	Inclusion criteria: 1. Medically stable child with chronic lung disease of prematurity who is ≤ 24 months of age at randomisation or child with premature birth (gestational age ≤ 35 weeks or less) and who is 6 months of age or younger at randomisation 2. Written informed consent obtained from the patient's parent(s) or legal guardian(s) 3. The child must be able to complete the follow-up visit 4 to 6 months after the last dose of study drug Exclusion criteria:

NCT00233064 (Continued)

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalisation at the time of randomisation (unless discharge is anticipated within 3 weeks) 2. Be receiving mechanical ventilation at the time of study entry (including CPAP) 3. Congenital heart disease (children with uncomplicated CHD (e.g. PDA, small septal defect) and children with complicated CHD who are currently anatomically and haemodynamically normal can be enrolled) 4. Mother with HIV infection (unless the child has been proven to be not infected) 5. Life expectancy < 6 months 6. Known allergy to Ig products 7. Acute respiratory or other acute infection or illness 8. Previous reaction to IVIG, blood products, or other foreign proteins 9. Receipt of lyophilised palivizumab, RSV-IVIG, or other RSV-specific monoclonal antibody, or any other polyclonal antibody (for example, hepatitis B IG, IVIG, VZIG) within 3 months prior to randomisation 10. Any previous receipt of MEDI-524 11. Participation in other investigational drug product studies
Interventions	Children received 15 mg/kg of liquid palivizumab, or 15 mg/kg of lyophilised palivizumab administered intramuscularly every 30 days for a total of 5 injections
Outcomes	Primary outcome: number and percentage of participants with immune reactivity Children were followed for 240 to 300 days
Notes	

NCT00240929

Methods	<p>Study design: phase II, randomised, double-blind, dose comparison, cross-over trial</p> <p>Date of first enrolment: September 2002</p> <p>Target sample size: 150</p> <p>Recruitment status: completed in April 2003</p> <p>Locations: 20 sites in the USA</p> <p>Sponsor: MedImmune LLC</p>
Participants	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The child must have been born at less than or equal to 35 weeks gestation and be less than or equal to 6 months of age at the time of randomisation (child must be randomised on or before their 6-month birthday) 2. The child's parent or legal guardian must provide written informed consent 3. The child must be able to complete the follow-up visits on study days 30 and 60 within the protocol specified windows (\pm 2 days) 4. Parent/legal guardian of patient has available telephone access <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hospitalised 2. Birth hospitalisation > 6 weeks duration 3. Receiving mechanical ventilation at the time of study entry (including CPAP) 4. Bronchopulmonary dysplasia (BPD), defined as history of prematurity and associated chronic lung disease with oxygen requirement for > 28 days 5. Congenital heart disease (CHD) (children with medically or surgically corrected (closed) patent ductus arteriosus and no other CHD may be enrolled) 6. Known renal impairment, hepatic dysfunction, chronic seizure disorder or immunodeficiency 7. Any of the following laboratory findings in blood obtained within 7 days prior to study entry: BUN or

NCT00240929 (Continued)

	<p>creatinine > 1.5 the upper limit of normal for age, AST (SGOT) or ALT (SGPT) > 1.5 the upper limit of normal for age, haemoglobin < 9.0 gm/dL, white blood cell count < 4000 cells/mm³, platelet count < 110,000 cells/mm³</p> <p>8. Acute illness or progressive clinical disorder</p> <p>9. History of recent difficult venous access</p> <p>10. Active infection, including acute RSV infection</p> <p>11. Previous reaction to IVIG, blood products or other foreign proteins</p> <p>12. Received within the past 120 days or currently receiving IVIG, other immunoglobulin products or any investigational agents</p> <p>13. Have ever received palivizumab</p> <p>14. Currently participating in any investigational study</p> <p>15. Previously participated in any investigational study of RSV vaccines or monoclonal antibodies</p>
Interventions	Children received sequence A (single dose of the liquid formulation on study day 0 and a single dose of the lyophilised formulation on study day 30), or sequence B (single dose of the lyophilised formulation on study day 0 and single dose of the liquid formulation on study day 30)
Outcomes	<p>Primary outcomes: adverse events and palivizumab concentrations in serum</p> <p>Secondary outcomes: adverse events and serious adverse events</p> <p>Children were followed for 30 days after each injection</p>
Notes	

NTR1023

Methods	<p>Study design: randomised, double-blind, placebo-controlled trial</p> <p>Date of first enrolment: 1 October 2007</p> <p>Target sample size: 452</p> <p>Recruitment status: completed</p> <p>Locations: sites in Netherlands</p>
Participants	<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gestational age 32 to 35 weeks <p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Severe congenital anomaly 2. Congenital heart disease 3. Down syndrome
Interventions	Children received monthly injection of placebo or palivizumab 15 mg/kg during the winter season
Outcomes	<p>Primary outcome: number of wheezing days during the first year of life</p> <p>Secondary outcomes: health-related quality of life at age 1, 3 and 6 years, and asthmatic symptoms at age 3 and 6 years measured by questionnaires</p>
Notes	

ALT = alanine aminotransferase

AST = aspartate aminotransferase

BPD = bronchopulmonary dysplasia
BUN = blood urea nitrogen
CHD = congenital heart disease
CPAP = continuous positive airway pressure
HIV = human immunodeficiency virus
IG = immunoglobulin
IVIG = intravenous immunoglobulin
PDA = persistent ductus arteriosus
RSV = respiratory syncytial virus
SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase
USA = United States of America
VZIG = varicella zoster immunoglobulin

DATA AND ANALYSES

Comparison 1. Palivizumab versus placebo

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Hospitalisation for RSV infection	3	2831	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.49 [0.37, 0.64]
2 All-cause mortality	3	2831	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.69 [0.42, 1.15]
3 Total RSV hospital days per 100 children	2	2789	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
4 Admission to ICU	2	2789	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.50 [0.30, 0.81]
5 Days in the ICU per 100 children	2	2789	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
6 Mechanical ventilation for RSV infection	2	2789	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.10 [0.20, 6.09]
7 Days of mechanical ventilation per 100 children	2	2789	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
8 Days of supplemental oxygen therapy per 100 children	2	2789	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
9 Number of children reporting any AE	1	1287	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.99 [0.97, 1.01]
10 Number of children reporting related AE	3	2831	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.09 [0.85, 1.38]
11 Number of children reporting any SAE	1	1287	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.88 [0.80, 0.96]
12 Number of children reporting related SAE	1	1287	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.14 [0.01, 2.80]

Comparison 2. Palivizumab versus motavizumab

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Hospitalisation for RSV infection	2	7870	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.36 [0.97, 1.90]
2 RSV-specific outpatient MALRI	2	3026	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.98 [1.25, 3.13]
3 All-cause mortality	4	8265	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.74 [0.38, 1.43]
4 Total RSV hospital days per 100 children	2	7870	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	24.95 [-21.59, 71.49]
5 Admission to ICU	2	7870	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.68 [0.89, 3.19]
6 Days in the ICU per 100 children	2	7870	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	21.34 [-13.69, 56.37]
7 Mechanical ventilation for RSV infection	2	7870	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.79 [1.26, 11.42]

8 Days of mechanical ventilation per 100 children	2	7870	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	16.06 [-16.60, 48.72]
9 Supplemental oxygen therapy for RSV infection	2	7870	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.49 [0.98, 2.26]
10 Days of supplemental oxygen therapy per 100 children	2	7870	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	28.42 [-13.64, 70.48]
11 Number of children reporting any AE	4	8238	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.00 [0.99, 1.02]
12 Number of children reporting related AE	3	1625	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.98 [0.73, 1.32]
13 Number of children reporting any SAE	4	8238	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.04 [0.96, 1.13]
14 Number of children reporting related SAE	3	1625	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.88 [0.32, 2.43]

ADDITIONAL TABLES

Table 1. Characteristics of included economic evaluations

Study ID	Country	Study design	Population	Economic outcomes	Intervention ¹ (doses)	Perspective	Price year	Time horizon
Bentley 2011	UK	CUA	Infants with CLD, preterm infants < 29 wGA, 29 to 32 wGA, and 33 to 35 wGA	ICER (per QALY)	Palivizumab	Payer's	GBP	Lifetime
Chirico 2009	Italy	CUA CEA	Preterm infants born at < 33 wGA, and 33 to 35 wGA, with and without BPD	ICER (per QALY and LYG)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Payer's	2007 EUR	Lifetime
Chirolì 2005	Italy	CEA	Children with haemodynamically significant CHD	ICER (per LYG)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Payer's	2004 EUR	1 year
ElHassan 2006	USA	CUA	Preterm infants born at 26 to 32 wGA without CLD	ICER (per QALY)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Societal	2002 USD	8 years

Table 1. Characteristics of included economic evaluations (Continued)

Embleton 2007	UK	CEA	Preterm infants born at < 32 wGA without BPD and with BPD	ICER (per hospitalisation averted)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Societal	2005 GBP	1 year
Garcia-Altes 2010	Spain	CEA	Preterm children < 2 years old with and without CLD, children < 2 years old with CLD, and children < 5 years old with CHD	ICER (per hospitalisation avoided and LYG)	Palivizumab (3 doses at 15 mg/kg)	Payer's	2008 EUR	1 year Lifetime
Hampp 2011	USA	CEA	Children < 2 years old with different combinations of risk factors (8 subgroups)	ICER (per hospitalisation avoided)	Palivizumab (6 doses, 50 to 200 mg vials used)	Payer's	2010 USD	Not stated
Harris 2011	Canada	CEA	Children < 2 years old, born at 36 wGA, with haemodynamically significant CHD	ICER (per 1 day of hospitalisation prevented)	Palivizumab (4.5 doses at 15 mg/kg)	Societal	2007 CAD	Not stated
Hascoet 2008	France	CEA	Preterm infants born at ≤ 32 wGA with BPD or CHD (2 subgroups)	ICER (per LYG and hospitalisation averted)	Palivizumab (4.87 and 4.93 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2006 EUR	Lifetime
Joffe 1999	USA	CEA	Preterm infants discharged within	ICER (per hospitalisation averted)	Palivizumab (4 doses at 15 mg/kg)	Societal	1995 USD	Not stated

Table 1. Characteristics of included economic evaluations (Continued)

			12 months prior to RSV season (8 risk groups)	and LYG)				
Kang 2009	Korea	CEA	Children with CHD	ICER (per LYG)	Palivizumab (5 doses)	Payer's Societal	KW	Lifetime
Lanctot 2008	Canada	CUA	Preterm infants born at 32 to 35 wGA without CLD	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (5.39 doses at 15 mg/kg)	Payer's Societal	2007 CAD	Lifetime
Lazaro y de Mercado 2006	Spain	CEA CUA	Preterm infants born at 32 to 35 wGA with 2 or more risk factors	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (3.88 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2006 EUR	Lifetime
Lazaro y de Mercado 2007	Spain	CEA CUA	Preterm infants born at ≤ 35 wGA and 6 months of age or younger, or ≤ 24 months old and with BPD requiring treatment	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (4.1 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2006 EUR	Lifetime
Lofland 2000	USA	CEA	Preterm infants born at ≤ 35 wGA and children with BPD	ICER (per hospitalisation avoided)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Payer's	1999 USD	1 year
Mayen-Herrera 2011	Mexico	CUA	Preterm infants < 29 wGA	ICER (per QALY)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Payer's	MXN	Not stated
Neovius 2011	Sweden	CUA CEA	Preterm infants born at < 29 wGA	ICER (per QALY and LYG)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Societal	2009 SEK	Lifetime

Table 1. Characteristics of included economic evaluations (Continued)

Nuijten 2007	UK	CEA CUA	Preterm infants born at ≤ 35 wGA, children with BPD (≤ 2 years) and children with CHD (≤ 2 years)	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (4.87 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2003 GBP	Lifetime
Nuijten 2009a	Netherlands	CUA CEA	Preterm infants, preterm children, children with BPD and children with CHD	ICER (per QALY and LYG)	Palivizumab (4.87 and 4.93 doses at 15 mg/kg)	Societal	2006 EUR	Lifetime
Nuijten 2009b	Germany	CUA CEA	Children with haemodynamically significant CHD	ICER (per QALY and LYG)	Palivizumab (4.93 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2006 EUR	Lifetime
Nuijten 2010	Spain	CEA CUA	Children born at ≤ 32 wGA who were < 6 months old at the onset of RSV season	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (4.1 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2006 EUR	Lifetime
Ravasio 2006	Italy	CEA CUA	Preterm infants < 33 wGA, and 33 to 35 wGA, with and without BPD	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Payer's	2005 EUR	14 years
Raya Ortega 2006	Spain	CEA	Preterm infants born at 32 to 35 wGA	ICER (per hospitalisation avoided)	Palivizumab (3.8 doses at 15 mg/kg)	Payer's	2006 EUR	1 year

Table 1. Characteristics of included economic evaluations (Continued)

Resch 2008	Austria	CEA CUA	Preterm infants born at ≤ 35 wGA, children with BPD and children with CHD	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (4.87 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2006 EUR	Lifetime
Resch 2012	Austria	CEA CUA	Preterm infants ≤ 36 wGA, children with BPD and children with CHD	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (3.98 doses at 15 mg/kg)	Payer's Societal	2010 EUR	Lifetime
Rietveld 2010	Netherlands	CEA	Preterm infants ≤ 28 wGA, birth weight ≤ 2500 g, having BPD, aged 0 months at the beginning of season (October)	Cost per hospitalisation averted	Palivizumab	Societal	2000 EUR	1 year
Roeckl-Wiedmann 2003	Germany	CEA	Preterm infants of male gender born at ≤ 35 wGA, with siblings in day care, discharge between October and December, and with or without CLD	Cost per hospitalisation averted	Palivizumab (4 to 5 doses at 15 mg/kg)	Societal	EUR	1 year
Salinas-Escudero 2012	Mexico	CEA CUA	Preterm infants < 29 wGA or 29 to 32 wGA	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (4.1 doses at 15 mg/kg)	Payer's	2009 USD	18 years

Table 1. Characteristics of included economic evaluations (Continued)

Smart 2010	Canada	CEA CUA	Preterm infants born at 32 to 35 wGA	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (5.39 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2010 CAD	Lifetime
Tam 2009	Canada	CEA CUA	Infants < 1 year of age from Baffin Island	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2007 CAD	Lifetime
Vogel 2002	New Zealand	CEA	Preterm infants born at < 32 wGA	Cost per hospitalisation averted	Palivizumab (3 doses at 15 mg/kg)	Societal	2000 NZD	Not stated
Wang 2011	UK	CUA	Preterm infants born at ≤ 35 wGA or children with CLD and CHD; 4 subgroup analyses: CLD, CLD/CHD, acyanotic CHD, and cyanotic CHD	ICER (per QALY)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Payer's	2006 GBP	Lifetime
Weiner 2012	USA	CUA	Preterm infants < 32 wGA and ≤ 6 months of age, without CLD or CHD	ICER (per QALY)	Palivizumab (≤ 5 doses at 15 mg/kg, depending on month of birth)	Societal	2010 USD	Lifetime
Yount 2004	USA	CUA CEA	Children with CHD ≤ 2 years old	ICER (per LYG and QALY)	Palivizumab (5 doses at 15 mg/kg)	Societal Payer's	2002 USD	Lifetime

BPD = bronchopulmonary dysplasia

CAD = Canadian dollar

CEA = cost-effectiveness analysis

CHD = congenital heart disease

CLD = chronic lung disease

CUA = cost-utility analysis

EUR = Euro

GBP = Great British pound

ICER = incremental cost-effectiveness ratio

KW = Korean won
 LYG = life-year gained
 MXN = Mexican peso
 NZD = New Zealand dollar
 QALY = quality-adjusted life-year
 RSV = respiratory syncytial virus
 SEK = Swedish krona
 UK = United Kingdom
 USA = United States of America
 USD = United States dollar
 wGA = weeks of gestational age
¹Palivizumab prophylaxis was compared to no prophylaxis in all included economic evaluations.

Table 2. Economic impact of immunoprophylaxis given at neonatal period or within the first 6 months of life

Study ID	Funded by industry	Incremental effectiveness	Incremental cost	Discount rate (%) Price year	ICER reported	ICER present value at 2011 EUR
<i>Infants born at ≤ 35 weeks of gestation without other comorbidity</i>						
<i>Payer's perspective</i>						
Chirico 2009	Yes	0.088 LYG 0.159 QALY	EUR 1376.50	3% 2007 EUR	Preterms < 33 wGA: EUR 17,885.86/ LYG EUR 9380.00/ QALY Preterms 33 to 35 wGA: EUR 28,417.08/ LYG EUR 14,937.32/ QALY	Preterms < 33 wGA: EUR 19,433.61/ LYG EUR 10,191.70/ QALY Preterms 33 to 35 wGA: EUR 30,876.15/ LYG EUR 16,229.92/ QALY
Hampp 2011	No	3.29% absolute risk reduction	Any studied indication: USD 4805	NA 2010 USD	USD 302,103/ hosp. averted	EUR 252,885. 00/hosp. averted
Lanctot 2008	Yes	0.137 LYG 0.198 QALY	Direct costs including asthma: CAD 4140	5% 2007 CAD	Direct costs including asthma: CAD 30,230/ LYG CAD 20,924/ QALY	Direct costs including asthma: EUR 22,738.62/ LYG EUR 15,738.76/ QALY
Nuijten 2007	Yes	0.14 LYG 0.19 QALY	GBP 2858	3.5% 2003 GBP	GBP 20,344/ LYG GBP 14,883/ QALY	EUR 35,724.66/ LYG

Table 2. Economic impact of immunoprophylaxis given at neonatal period or within the first 6 months of life (Continued)

					QALY	EUR 26,134.98/ QALY
Nuijten 2010	Yes	-0.33 LYL 0.49 QALY	Direct costs: EUR 6321 Direct costs with sequelae: EUR 3205	3% 2006 EUR	Direct costs: EUR 18,872/ LYL EUR 12,814/ QALY Direct costs with sequelae: EUR 9570/LYL EUR 6498/ QALY	Direct costs: EUR 21,147.66/ LYL EUR 14,359.16/ QALY Direct costs with sequelae: EUR 10,723.99/ LYL EUR 7281.55/ QALY
Ravasio 2006	Yes	Preterms < 33 wGA: 0.080 LYG 0.150 QALY Preterms 33 to 35 wGA: 0.080 LYG 0.151 QALY	Preterms < 33 wGA: EUR 1873.80 Preterms 33 to 35 wGA: EUR 2834.99	3% 2005 EUR	Preterms < 33 wGA: EUR 23,413.52/ LYG EUR 12,452.72/ QALY Preterms 33 to 35 wGA: EUR 35,255.90/ LYG EUR 18,790.96/ QALY	Preterms < 33 wGA: EUR 26,439.11/ LYG EUR 14,061.91/ QALY Preterms 33 to 35 wGA: EUR 39,811.81/ LYG EUR 21,219.20/ QALY
Raya Ortega 2006	No	Hospitalisation avoided: 42 cases	EUR 2,860,367	NA 2006 EUR	EUR 68,104/ hosp. avoided	EUR 76,316.25/ hosp. avoided
Resch 2008	Yes	0.10 LYG 0.14 QALY	Direct costs without asthma: EUR 2955	5% 2006 EUR	Direct costs without asthma: EUR 29,558/ LYG EUR 20,704/ QALY	Direct costs without asthma: EUR 32,938.16/ LYG EUR 23,071.65/ QALY
Resch 2012	Yes	Preterms ≤ 36 wGA: 0.09 LYG 0.13 QALY	Di- rect costs with- out wheezing: EUR 3146	5% 2010 EUR	Di- rect costs with- out wheezing: EUR 34,956/ LYG EUR 26,212/ QALY	Di- rect costs with- out wheezing: EUR 36,097.98/ LYG EUR 27,068.32/ QALY
Salinas-Escudero 2012	Yes	Preterms < 29 wGA and 29 to	Preterms < 29 wGA:	3% 2009 USD	Preterms < 29 wGA:	Preterms < 29 wGA:

Table 2. Economic impact of immunoprophylaxis given at neonatal period or within the first 6 months of life (Continued)

		32 wGA: 0.12 LYG 0.16 QALY	USD 2871 Preterms 29 to 32 wGA: USD 3400		USD 25,029/ LYG USD 17,532/ QALY Preterms 29 to 32 wGA: USD 29,637/ LYG USD 20,760/ QALY	EUR 19,425.36/ LYG EUR 13,606.84/ QALY Preterms 29 to 32 wGA: EUR 23,001.70/ LYG EUR 16,112.13/ QALY
Smart 2010	No	0.137 LYG 0.198 QALY (from Lanctot 2008)	Not stated	5% 2010 CAD	Direct costs in- cluding asthma: CAD 20,814/ QALY Direct costs without asthma: CAD 31,360/ QALY	Direct costs in- cluding asthma: EUR 16,981.12/ QALY Direct costs without asthma: EUR 25,585.08/ QALY
Wang 2011	No	0.0072 QALY	GBP 3315	3.5% 2006 GBP	Range: GBP 78,000/ QALY to GBP 965,000/ QALY	Range: EUR 133,477. 60/QALY to EUR 1,651,357. 46/QALY
Societal perspective						
ElHassan 2006	No	Range (min to max): 0.0018 QALY (32 wGA) to 0.0060 QALY (26 wGA)	Preterms 29 to 30 wGA: USD 2449 Preterms 32 wGA: USD 6330	3% 2002 USD	Preterms 29 to 30 wGA: USD 675,780/ QALY Preterms 32 wGA: USD 1,855, 000/QALY	Preterms 29 to 30 wGA: EUR 894,362. 54/QALY Preterms 32 wGA: EUR 2,455,003. 86/QALY
Embleton 2007	No	Not stated	Preterms < 32 wGA: GBP 2550	NA 2005 GBP	Preterms < 32 wGA: GBP 40,400/ hosp. averted	Preterms < 32 wGA: EUR 72,780.17/ hosp. averted
Lanctot 2008	Yes	0.137 LYG 0.198 QALY	Direct and in- direct including asthma: CAD 2578	5% 2007 CAD	Direct and in- direct including asthma: CAD 18,825/ LYG CAD 13,029/ QALY	Direct and in- direct including asthma: EUR 14,159.92/ LYG EUR 9800.25/ QALY

Table 2. Economic impact of immunoprophylaxis given at neonatal period or within the first 6 months of life (Continued)

Neovius 2011	Yes	0.102 QALY 0.073 LYG	SEK 20,020	3% 2009 SEK	SEK 275,907/ LYG SEK 195,420/ QALY	EUR 26,448.33/ LYG EUR 18,732.88/ QALY
Nuijten 2010	Yes	-0.33 LYL 0.49 QALY	Indirect costs: - EUR 3601 Total costs: - EUR 396	3% 2006 EUR	Total costs: Dominant	Total (direct and indirect) costs: Dominant
Roeckl- Wiedmann 2003	Yes	Hospitalisation averted: 125 cases	EUR 3,161,000	NA 2002 EUR	EUR 25,288/ hosp. averted	EUR 29,199.27/ hosp. averted
Vogel 2002	Yes	Hospitalisation averted: 29 infants	NZD 1,090,000	NA 2000 NZD	NZD 37,000/ hosp. averted	EUR 24,617.27/ hosp. averted
Weiner 2012	Yes	Preterms < 32 wGA: 0.046 QALY	Total costs: - USD 2339	3% 2010 USD	Dominant	Dominant
Infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD) or chronic lung disease (CLD)						
Payer's perspective						
Chirico 2009	Yes	0.088 LYG 0.159 QALY	EUR 1376.50	3% 2007 EUR	EUR 4332.29/ LYG EUR 2731.81/ QALY	EUR 4707.18/ LYG EUR 2968.21/ QALY
Lofland 2000	Yes	5% lower inci- dence of hospi- talisation	Not stated	NA 1999 USD	USD 79,706/ hosp. averted	EUR 104,456. 40/hosp. averted
Ravasio 2006	Yes	0.122 LYG 0.231 QALY	EUR 677.36	3% 2005 EUR	EUR 5537.03/ LYG EUR 2937.84/ QALY	EUR 6252.55/ LYG EUR 3317.48/ QALY
Wang 2011	No	0.052 QALY	GBP 3315	3.5% 2006 GBP	Range: GBP 10,000/ QALY to GBP 66,000/ QALY	Range: EUR 17,112.51/ QALY to EUR 112,942. 58/QALY
Societal perspective						

Table 2. Economic impact of immunoprophylaxis given at neonatal period or within the first 6 months of life (Continued)

Embleton 2007	No	Not stated	GBP 2663	NA 2005 GBP	GBP 54,800/ hosp. averted	EUR 98,721.62/ hosp. averted
Hascoet 2008	Yes	0.18 LYG Hospitalisations: not clear	EUR 4905	3% 2006 EUR	EUR 27,255/ LYG	EUR 29,511.31/ LYG
Nuijten 2009a	Yes	0.42 QALY 0.37 LYG	Direct costs including asthma: EUR 5369 Direct and indirect including asthma: EUR 3007	NA 2006 EUR	Direct costs including asthma: EUR 12,728/ QALY EUR 14,701/ LYG Direct and indirect including asthma: EUR 7130/ QALY	Direct costs including asthma: EUR 13,901.85/ QALY EUR 16,056.81/ LYG Direct and indirect including asthma: EUR 7787.57/ QALY
Rietveld 2010	No	Hospitalisation risk difference: 0.1 to 4.2	Range: EUR 550 to EUR 955	NA 2000 EUR	Range: EUR 13,190/ hosp. averted to EUR 833,695/ hosp. averted	Range: EUR 16,481.18/ hosp. averted to EUR 1,041,719. 41/hosp. averted
Roeckl-Wiedmann 2003	Yes	Hospitalisation averted: 296 cases	EUR 1,965,000	NA 2002 EUR	EUR 6639/ hosp. averted	EUR 7665.85/ hosp. averted
Infants with congenital heart disease (CHD)						
Payer's perspective						
Wang 2011	No	Acyanotic CHD: 0.0670 QALY Cyanotic CHD: 0.0226 QALY	Acyanotic CHD: GBP 3285 Cyanotic CHD: 3609	3.5% 2006 GBP	Acyanotic CHD (range): GBP 100,000/ QALY to GBP 266,000/ QALY Cyanotic CHD (range): GBP 230,000/ QALY to GBP 596,000/ QALY	Acyanotic CHD (range): EUR 171,125. 13/QALY to EUR 455,192. 83/QALY Cyanotic CHD (range): EUR 393,587. 79/QALY to EUR 1,019,905. 75/QALY
Societal perspective						

Table 2. Economic impact of immunoprophylaxis given at neonatal period or within the first 6 months of life (Continued)

Hascoet 2008	Yes	0.26 LYG Hospitalisations: not clear	EUR 5405	3% 2006 EUR	EUR 20,788/ LYG Hospitalisations: not clear	EUR 22,508.93/ LYG
Nuijten 2009a	Yes	1.39 QALY 1.36 LYG	Direct costs including asthma: EUR 5926 Direct and indirect including asthma: EUR 2670	NA 2006 EUR	Direct costs including asthma: EUR 4256/ QALY EUR 4353/LYG Direct and indirect including asthma: Dominant	Direct costs including asthma: EUR 4648.51/ QALY EUR 4754.46/ LYG Direct and indirect including asthma: Dominant

CAD = Canadian dollar

EUR = Euro

ICER = incremental cost-effectiveness ratio

GBP = Great British pound

hosp. = hospitalisation

LYL = life-year lost

LYG = life-year gained

NA = not applied

NZD = New Zealand dollar

QALY = quality-adjusted life-year

SEK = Swedish krona

wGA = weeks of gestational age

USD = United States dollar

Table 3. Economic impact of immunoprophylaxis given to children aged 6 months and older

Study ID	Funded by industry	Incremental effectiveness	Incremental cost	Discount rate (%) Price year	ICER reported	ICER present value at 2011 EUR
<i>Children born at ≤ 35 weeks of gestation without other comorbidity</i>						
<i>Payer's perspective</i>						
Tam 2009	Yes	Children living in rural and urban areas (all areas): 0.13 QALY Children living in high-risk areas:	Direct costs: All areas: CAD 5057 High-risk areas: CAD 119	5% 2007 CAD	Direct costs: All areas: CAD 39,435/ QALY High-risk areas: CAD 334/QALY	Direct costs: All areas: EUR 29,662.50/ QALY High-risk areas: EUR 251.23/ QALY

Table 3. Economic impact of immunoprophylaxis given to children aged 6 months and older (Continued)

		0.36 QALY				
Wang 2011	No	0.0072 QALY	GBP 3263	3.5% 2006 GBP	Range: GBP 383,000/ QALY to GBP 54,436, 000/QALY	Range: EUR 655,409. 23/QALY to EUR 93,153, 673.29/QALY
Societal perspective						
Tam 2009	Yes	Children living in rural and ur- ban areas (all ar- eas): 0.13 QALY Children living in high-risk ar- eas: 0.36 QALY	Direct and indi- rect costs: All areas: CAD 4753 High-risk areas: - CAD 730	5% 2007 CAD	Direct and indi- rect costs: All areas: CAD 37,070/ QALY High-risk areas: Dominant	Direct and indi- rect costs: All areas: EUR 27,883.58/ QALY High-risk areas: Dominant
Children with congenital heart disease (CHD)						
Payer's perspective						
Chiroli 2005	Yes	0.5 LYG	EUR 3394.16	NA 2004 EUR	EUR 7186/LYG	EUR 8276.82/ LYG
Hampp 2011	No	1.65% absolute risk reduction	Any studied indi- cation: USD 4805	NA 2010 USD	USD 823,868/ hosp. averted	EUR 689,645. 11/hosp. averted
Nuijten 2007	Yes	Cyanotic CHD: 0.25 LYG 0.26 QALY Acyanotic CHD: 0.74 LYG 0.78 QALY	Cyanotic CHD: GBP 3904 Acyanotic CHD: GBP 2733	3.5% 2003 GBP	Cyanotic CHD: GBP 15,575/ LYG GBP 14,816/ QALY Acyanotic CHD: GBP 3688/LYG GBP 3512/ QALY	Cyanotic CHD: EUR 27,350.15/ LYG EUR 26,017.33/ QALY Acyanotic CHD: EUR 6476.24/ LYG EUR 6167.17/ QALY
Nuijten 2009b	Yes	0.38 QALY 0.36 LYG	Payer's perspec- tive: EUR 6364	5% 2006 EUR	Payer's perspec- tive: EUR 16,673/ QALY EUR 17,700/ LYG	Payer's perspec- tive: EUR 18,166.72/ QALY EUR 19,285.73/ LYG

Table 3. Economic impact of immunoprophylaxis given to children aged 6 months and older (Continued)

Resch 2008	Yes	0.36 LYG 0.38 QALY	Direct costs without asthma: EUR 4349 Direct costs including asthma: EUR 3724	5% 2006 EUR	Direct costs without asthma: EUR 12,091/LYG EUR 11,390/QALY Direct costs including asthma: EUR 10,355/LYG EUR 9754/QALY	Direct costs without asthma: EUR 13,473.69/LYG EUR 12,692.53/QALY Direct costs including asthma: EUR 11,539.17/LYG EUR 10,869.44/QALY
Resch 2012	Yes	0.36 LYG 0.38 QALY	Direct costs without wheezing: EUR 3224	5% 2010 EUR	Direct costs without wheezing: EUR 8956/LYG EUR 8484/QALY	Direct costs without wheezing: EUR 9248.58/LYG EUR 8761.16/QALY
Wang 2011	No	Acyanotic CHD: 0.0670 QALY Cyanotic CHD: 0.0226 QALY	Acyanotic CHD: GBP 3285 Cyanotic CHD: GBP 3609	3.5% 2006 GBP	Acyanotic CHD (range): GBP 523,000/QALY to GBP 14,545,000/QALY Cyanotic CHD (range): GBP 1,127,000/QALY to GBP 30,203,000/QALY	Acyanotic CHD (range): EUR 894,984.41/QALY to EUR 24,890,149.50/QALY Cyanotic CHD (range): EUR 1,928,580.16/QALY to EUR 51,684,921.64/QALY
Yount 2004	No	203.33 LYG QALY: not stated	USD 20,415,753	3% 2002 USD	USD 100,338/LYG USD 114,337/QALY	EUR 132,792.55/LYG EUR 151,319.56/QALY
<i>Societal perspective</i>						
Harris 2011	No	1 day of hospitalisation averted	CAD 8292	NA 2007 CAD	CAD 15,514/day of hosp. averted	EUR 11,669.43/day of hosp. averted
Nuijten 2009b	Yes	0.38 QALY 0.36 LYG	Societal perspective: EUR 3637	5% 2006 EUR	Societal perspective: EUR 9529/	Societal perspective: EUR 10,382.69/

Table 3. Economic impact of immunoprophylaxis given to children aged 6 months and older (Continued)

					QALY EUR 10,116/ LYG	QALY EUR 11,022.28/ LYG
<i>Children with bronchopulmonary dysplasia (BPD) or chronic lung disease (CLD)</i>						
<i>Payer's perspective</i>						
Hampp 2011	No	1.03% absolute risk reduction	Any studied indication: USD 4805	NA 2010 USD	USD 1,322,422/ hosp. averted	EUR 1,106,975. 71/hosp. averted
Nuijten 2007	Yes	0.11 LYG 0.15 QALY	GBP 3122	3.5% 2003 GBP	GBP 28,569/ LYG GBP 20,953/ QALY	EUR 50,168.00/ LYG EUR 36,794.08/ QALY
Resch 2008	Yes	0.08 LYG 0.11 QALY	Direct costs without asthma: EUR 3527	5% 2006 EUR	Direct costs without asthma: EUR 45,369/ LYG EUR 31,867/ QALY	Direct costs without asthma: EUR 50,557.26/ LYG EUR 35,511.21/ QALY
Resch 2012	Yes	0.09 LYG 0.13 QALY	Direct costs without wheezing: EUR 3205	5% 2010 EUR	Direct costs without wheezing: EUR 35,611/ LYG EUR 24,654/ QALY	Direct costs without wheezing: EUR 36,774.38/ LYG EUR 25,459.42/ QALY
Wang 2011	No	0.052 QALY	GBP 3315	3.5% 2006 GBP	Range: GBP 29,000/ QALY to GBP 3,456,000/ QALY	Range: EUR 49,626.29/ QALY to EUR 5,914,084. 34/QALY

CAD = Canadian dollar

CHD = congenital heart disease

EUR = Euro

GBP = Great British pound

hosp. = hospitalisation

ICER = incremental cost-effectiveness ratio

hosp. = hospitalisation

LYG = life-year gained

NA = not applied

QALY = quality-adjusted life-year

USD = United States dollar

Table 4. Economic impact of immunoprophylaxis given to high-risk infants and children up to five years of age (born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia, or with congenital heart disease)

Study ID	Funded by industry	Incremental effectiveness	Incremental cost	Discount rate (%) Price year	ICER reported	ICER present value at 2011 EUR
<i>Payer's perspective</i>						
Garcia-Altes 2010	No	Hospitalisation averted: 0.058 LYG: not stated	Not stated	3% 2008 EUR	Range: EUR 17,337/ hosp. averted to EUR 68,380/ hosp. averted EUR 166,721/ LYG to EUR 147,656, 881/LYG	Range: EUR 18,160.68/ hosp. averted to EUR 71,628.73/ hosp. averted EUR 174,641. 91/LYG to EUR 154,672, 059.42/LYG
<i>Societal perspective</i>						
Joffe 1999	No	Number needed to treat: 7.4 to 152	USD 1618.14	NA for hosp. averted 3% for LYG 1995 USD	Range: USD 12,000/ hosp. averted to USD 420,000/ hosp. averted USD 33,000/ LYG to USD 1,200, 000/LYG	<i>Exchange rate to Euros not available for 1995</i>
Lazaro y de Mercado 2007	Not clear	0.13 LYG 0.18 QALY	Direct and indirect costs: EUR 726	3.5% 2006 EUR	EUR 5583/LYG EUR 4095/ QALY	EUR 6256.22/ LYG EUR 4588.79/ QALY

EUR = Euro

hosp. = hospitalisation

ICER = incremental cost-effectiveness ratio

LYG = life-year gained

NA = not applied

QALY = quality-adjusted life-year

USD = United States dollar

HISTORY

Protocol first published: Issue 3, 2007

Review first published: Issue 4, 2013

Date	Event	Description
11 August 2010	New citation required and major changes	A new review team took over this previously withdrawn protocol
7 September 2009	Amended	Withdrawn from <i>The Cochrane Library</i> 2010, Issue 1.
13 May 2008	Amended	Converted to new review format.

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

TA conceived the idea for the review and searched for articles for the background section. TA and JWN completed the literature search and extracted the data for the efficacy and safety analysis. TA and BB conducted the statistical analysis of the efficacy and safety data, and interpreted the results from RCTs. BB contributed to the conception of the idea for the review, defined the statistical methods for efficacy and safety data, and contributed to analysing the results from RCTs. TA and JDR completed the literature search and extracted the data for the economic analysis. MXRR defined the methods for the review of economic evidence, verified study selection and data extraction from economic evaluations, and contributed to analysis of economics data. TA and MXRR performed present value calculations and interpreted the results from economic studies. TA and MXRR wrote the results, discussion and conclusions. All review authors critically edited and approved the review.

DECLARATIONS OF INTEREST

This review is in no way funded by commercial entities that could possibly benefit financially from its results. The review authors have no financial interest in the subject matter of the review (e.g. private clinical practice, stocks, legal advice, consultancies, employment).

TA is employed at Allergan.

BB is involved in consultancies for an international epidemiological study on the incidence and characteristics of RSV infections sponsored by Abbott (H09 - 116: RSV Survey in CEE).

MXRR has participated as co-investigator of independent clinical research studies supported in part by Abbott Laboratories, MSD, Astra-Zeneca, GlaxoSmithKline and Sanofi-Aventis.

JWN has received scholarships from the Canadian Society of Respiratory Therapists, Ikaria and the Ontario Graduate Scholarship program (none of which had any role in this review).

JDR and VBV have no potential conflicts of interest to declare.

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- None, Not specified.

External sources

- None, Not specified.

DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

In the protocol, we prespecified that we would analyse the number of children with secondary complications as one of the main outcomes. However, since different studies assessed different secondary complications (e.g. otitis media in [IMpact-RSV 1998](#), cardiac surgery/interventional catheterisation earlier than planned in [Feltes 2003](#)), the data were not comparable and we discarded this outcome. Due to this, the main outcomes included in the final 'Summary of findings' tables differ to some extent from those prespecified by the protocol. Also, two RCTs assessed RSV-specific outpatient medically attended lower respiratory tract infections ([Carbonell-Estrany 2010](#); [Feltes 2011](#)) and we decided to add this outcome in the review, even though we did not prespecify it in the protocol.

In the protocol, we prespecified including not only full, but also partial economic evaluations. However, we included in the review only full economic evaluations assessing cost-effectiveness or cost-utility of palivizumab prophylaxis compared to no intervention taken, due to the fact that a large number of these high-quality studies was available. With the intention of being concise, we did not report specific costs (resources) identified and considered in the obtained total cost per patient in each of the 34 included economic evaluations.