

Artículo original

Evaluación de la efectividad de un programa de cuidado intensivo neonatal. Impacto de la incorporación de surfactante

Effectiveness assessment of a neonatal intensive care program for very low birth weight infants. Impact of surfactant administration

Dr. Carlos A. Fustiñana*, Dr. Gustavo Izbizky*, Dra. Diana Rodríguez*,
Dr. Gonzalo Mariani* y Dr. José M. Ceriani Cernadas*

RESUMEN

Introducción. La implementación de medidas terapéuticas en la Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) se ha estudiado mediante medidas de eficacia (estudios aleatorizados), pero se han realizado pocas evaluaciones sobre su impacto en la práctica diaria, es decir, medición de la efectividad. **Objetivo.** Determinar si ha variado la efectividad en una UCIN durante un período de 14 años, comparando el efecto del cambio de actitud en la reanimación antes del uso masivo de surfactante y después de él en la calidad de la supervivencia neonatal en un hospital general.

Métodos. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en UCIN con un peso al nacer (PN) ≤ 1.500 g, durante un período de 14 años: 1989-1992 (n= 145), 1993-2002 (n= 342). Los sobrevivientes fueron seguidos hasta los 2 años de edad. Las tasas de seguimiento fueron de 80% y 85% en los períodos estudiados. Para el estudio se dividieron los pacientes en 4 grupos a intervalos de 250 g, entre 500 y 1.500 g.

Medida de resultados. Supervivencia y calidad ajustada de supervivencia. Para estimar la calidad de la supervivencia se empleó el cálculo de los años de vida ganados (AVG). Se crearon categorías para cuantificar la pérdida de AVG por discapacidad. El tiempo de internación se analizó según las categorías de peso y la variación de la mortalidad durante los dos períodos.

Resultados. La tasa de supervivencia tuvo un incremento absoluto del 23% entre los 2 períodos observados (52% contra 75%). Se calculó la supervivencia actuarial en los cuatro grupos con un incremento significativo en los 4 grupos (p <0,001) más marcado entre 500-749 g (4% contra 33%). Los AVG presentaron diferencias significativas en los grupos con PN <750 g (p <0,002, 3,6 contra 23,4) y 750-999 g (p <0,001; 22,3 contra 48) no observándose diferencias en los otros dos grupos de PN. El tiempo de internación mostró un incremento absoluto de 30 días en el grupo con PN < 750 (p <0,01) y una disminución de 8 días en el grupo ≥ 1.250 g (p <0,01).

Conclusión. La efectividad del cuidado intensivo neonatal mejoró en el período 1993-2002 con respecto al período 1989-1992, luego de la introducción del surfactante, especialmente en los niños con PN <1.000 g.

tions have proven efficacy through randomized control trials (RCT) with extensive use in Neonatal Intensive Care Units (NICU) for Very Low Birth Weight Infants (VLBWI), doubts remain about its overall effectiveness.

Objective. To determine changes in the effectiveness of NICU practices on VLBWI over 14 years in the quality of neonatal survival in a General Hospital, with emphasis in the change in reanimation practices by the introduction of the spread use of surfactant.

Methods. We included all consecutive VLBWI admitted in our NICU during a period of 14 years: 1989-1992 (n= 145); 1993-2002 (n= 342). All survivors were included in our follow-up program; 80% and 85% were available for assessment at two years of corrected age. The patients were assigned to 4 groups by weight in 250 g categories, between 500 and 1500 g.

Outcome measures. Survival and adjusted quality of survival (QS). The QS was expressed in life-years gained. We create categories for the estimation of disabilities. We also analyzed time of NICU stay by weight and mortality categories during the 2 periods.

Results. The survival rate improved significantly between the 2 periods (23%) from 52% to 75%. The actuarial survival showed a significant increase in all weight groups (p <0.001), especially between 500-749 g (4% vs. 33%). The life-years gained showed differences in the BW <750 g (p <0.002, 3.6 vs. 23.4) y 750-999g (p <0.001, 22.3 vs. 48); no differences were found in the others groups. The time of stay showed an increase of 30 days in the <750 g group (p <0.01) and decreased 8 days in the ≥ 1250 g group (p <0.01).

Conclusion. The effectiveness of neonatal intensive care for VLBWI improved in the period 1993-2002, after surfactant introduction, especially in the group <1000 g.

* Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Conflicto de intereses: nada que declarar.

Correspondencia: Dr. Carlos Fustiñana. carlos.fustinana@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: 2-5-08
Aceptado: 7-11-08

SUMMARY

Introduction. Although many therapeutic interven-

INTRODUCCIÓN

El Cuidado Intensivo es una estrategia médica que se define como:¹ "un servicio para aquellos pacientes cuya condición potencialmente recuperable puede ser beneficiada por una más detallada observación y por una

provisión distinta de tratamientos invasivos que no pueden ser brindados en una guardia o en áreas generales de internación". Generalmente se la reserva para pacientes con fracaso potencial o establecido de uno o más órganos.

La aplicación de la estrategia Terapia Intensiva Neonatal parece haber sido determinante en el aumento de la supervivencia de los neonatos de bajo peso; sin embargo, ha sido insuficientemente evaluada con herramientas de estudio más poderosas, como los estudios aleatorizados y controlados, dado que existen situaciones en las cuales estas pueden resultar inapropiadas: medición de episodios raros, evaluación de intervenciones destinadas a prevenir dichos episodios, situaciones en las que los resultados de interés se obtienen en un futuro lejano, o cuando la aleatorización puede reducir la efectividad de una intervención. Estas dos últimas razones explican porqué no se ha realizado un estudio de estas características en neonatología.

Existen numerosos ensayos sobre estrategias terapéuticas aisladas en el contexto de la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal; por ejemplo, oxigenación por membrana extracorpórea y uso de óxido nítrico inhalado (ONi),^{2,3} prevención de infecciones nosocomiales,⁴ porque es relativamente más sencillo evaluarlas y la efectividad global se infiere en términos de mortalidad, morbilidad y fundamentalmente en términos de calidad de supervivencia. Pero este tipo de análisis es más difícil de realizar (en condiciones experimentales) para medir la efectividad de intervenciones más amplias.

Obtener esta información es importante para su incorporación en estudios de costo-efectividad, costo-utilidad y costo-beneficio, pues permite comparar este tipo de tecnología sanitaria con otros programas de salud, para determinar cuál es la estrategia que maximiza la calidad de vida y minimiza los costos.^{5,6}

Por estas consideraciones, nos pareció adecuado realizar el análisis de la eficacia de la estrategia Cuidado Intensivo Neonatal en un hospital general de alta complejidad, entendida la estrategia como una medida terapéutica en sí misma compleja, que involucra áreas extramédicas tan diferentes como ética, sociología, economía y política.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los cambios en la efectividad de la terapia intensiva neonatal antes del uso masivo de surfactante y después de él, asociado a un cambio en la actitud proactiva respecto de la reanimación de Recién Nacidos (RN) con PN de menos de 750 g.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo en el cual se recabó información en forma retrospectiva de dos bases de datos con información recolectada en forma prospectiva: una de epicrisis neonatal y la otra de Seguimiento Alejado del RN de Pretérmino.

Se incluyeron todos los RN vivos ingresados en UCIN con un peso al nacer ≤ 1.500 g, durante un período de 14 años, incluidos los RN con malformaciones congénitas o con infecciones intrauterinas. Para el presente estudio no fueron incluidos los pacientes derivados de otros centros.

Los pacientes fueron agrupados en dos períodos: 1989-1992 (n=145) y 1993-2002 (n=342). Antes de 1991 no se utilizó surfactante ni se realizó Reanimación Cardiopulmonar avanzada en sala de partos de RN con PN < 750 g en forma sistemática. A partir de 1992, en el grupo de pacientes con peso al nacer ≥ 500 g, se incorporó en forma masiva el empleo de surfactante bovino y se realizó intubación electiva desde el nacimiento.

Se registraron las siguientes variables: días de internación, días de requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM), días de O₂ suplementario y resultado final (muerte o supervivencia). Los datos de alta fueron seguidos hasta los 2 años de edad. Para el presente estudio se dividieron los pacientes en cuatro categorías de peso, en intervalos de 250 g: 500-749, 750- 999, 1.000-1.249, 1.250-1.500. Se realizó un análisis de supervivencia actuarial para cada una de las categorías de peso.

Al alta, los pacientes fueron incluidos en un programa de seguimiento. La evaluación a largo plazo para el presente estudio se realizó alrededor de los 2 años de edad corregida. Las secuelas consideradas incluyeron: parálisis cerebral (PC), ceguera (diagnosticada por un oftalmólogo), hipoacusia (que requiere equipamiento) y retraso madurativo. Los criterios para el diagnóstico de PC fueron pérdida de función motora no progresiva con alteración del tono o de reflejos tendinosos. Ambas cohortes fueron evaluadas mediante la prueba de Bayley a los 2 años de vida (± 3 meses). Para cada niño se evaluó el Puntaje Mental (MDI) y se comparó con la media normal y el desvío estándar correspondiente a la edad (cociente desarrollo). Se consideró como con retraso madurativo a todo niño con un MDI por debajo de 1 DE de los puntajes de Bayley. Algunos de los niños con discapacidad grave no completaron estos estudios (MDI -3 DE). Estas definiciones son coincidentes con las usadas por Doyle y col.⁷

Se consideró incapacidad neurosensorial grave si el paciente presentaba PC grave (niño incapaz de caminar), ceguera y/o MDI -3DE; incapacidad moderada si la PC no comprometía una futura deambulación, hipoacusia y MDI entre -3DE y -2 DE; incapacidad leve si el paciente con PC deambulaba a los 2 años y/o MDI entre -2 DE y -1 DE. El resto de los pacientes fueron considerados sin secuelas.

Para valorar el impacto de las discapacidades en términos de los años de vida ganados-perdidos, se utilizó el índice DEALE^{8,9} (*Declining Exponential Approximation to Life Expectancy*) que es una aproximación a la expectativa de vida ajustada por mortalidad y morbilidades específicas:

$$DEALE = \frac{1}{\mu + 1/EV}$$

μ = Tasa de mortalidad o pérdida de utilidad debida a una morbilidad (*).

EV= Expectativa de vida al nacer (74 años).

*Mortalidad atribuible o pérdida de años ganados.

Las utilidades se definen como una medida cuantitativa de la fuerza de la preferencia de una persona por un resultado determinado. Fueron catalogadas arbitrariamente por un grupo de expertos¹⁰ de la siguiente manera: muerte= 0; incapacidad grave= 0,4; incapacidad moderada= 0,6; incapacidad leve= 0,8 y sin secuela= 1.

Para el cálculo de la supervivencia ajustada por calidad se sumaron y dividieron las utilidades por el número de RN vivos. El guarismo resultante se expresó como años de vida ganados (AVG). La supervivencia ajustada por calidad que se expresa como Utilidades en AVG, fue siempre menor que la supervivencia total multiplicada por la expectativa de vida al nacer (supervivencia total), esto es

porque la presencia de secuelas resta años a la expectativa de vida al nacer. La supervivencia fue calculada para cada categoría de peso.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS para Windows, las diferencias entre medias se compararon con la media de la diferencia y su intervalo de confianza (IC) al 95%. La diferencia entre 2 proporciones se confrontó con el porcentaje de la diferencia al 95% de IC mediante la prueba U de Mann-Withney. Para el cálculo de la supervivencia actuarial se realizó el análisis de Kaplan-Meier. El tiempo de internación se analizó según las categorías de peso.

RESULTADOS

Ingresaron a la UCIN 487 RN vivos con peso igual o menor a 1.500 g. Se incluyeron en el análisis 475 neonatos con peso al nacer entre 500 y 1.500 g (12 fueron excluidos por pesar menos de 500 g). Durante el período 1989-1992 ingresaron 144 pacientes y entre 1993-2002 se admitieron 331. No se observaron diferencias en los pesos al nacimiento ni en la edad gestacional entre los grupos en los dos períodos observados (*Tabla 1*).

La tasa de supervivencia hasta los 2 años de vida tuvo un incremento absoluto del 23% entre los 2 períodos observados (52% contra 75%, $p < 0,01$). Este incremento se debió principalmente a la supervivencia en los grupos de menor peso, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Cuando se discrimina la supervivencia por peso, el aumento fue más marcado entre los menores de 1.000 g (4% contra 33% en el intervalo 500-749 g y 28% contra 65% entre 750 y 999 g) con diferencias significativas. En los niños de ≥ 1.000 g también observamos aumento, aunque menos marcado (*Tabla 2*).

Se realizó seguimiento hasta los 6 meses del 90% y 96% de los pacientes durante los períodos 1989-1992 y 1993-2002; las tasas de seguimiento hasta los 2 años fueron de 80% y 85% en los respectivos períodos.

TABLA 1. Edad y peso de nacimiento según período de estudio

	Período	500-749	750-999	1.000-1.249	1.250-1.500
		Media \pm DE (n= 65)	Media \pm DE (n=105)	Media \pm DE (n= 131)	Media \pm DE (n= 174)
EG (sem)	1989-1992	24,7 \pm 0,4	26,7 \pm 2,1	29,3 \pm 2,6	31,5 \pm 2,1
	1993-2002	25,1 \pm 0,34*	28,2 \pm 2,7*	29,80 \pm 2,5*	31,7 \pm 2,6*
Peso (g)	1989-1992	642,7 \pm 16	852,4 \pm 64	1.108,2 \pm 75	1.380,2 \pm 87
	1993-2002	613,9 \pm 12 *	900,0 \pm 69*	1.116,5 \pm 72*	1.380,3 \pm 74*

* Prueba de Student. p: NS

Analizamos la supervivencia con tratamiento actuarial mediante el análisis de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis mediante la prueba del orden logarítmico, con diferencias significativas para toda la población (LR 20,7, $p < 0,0001$) y en los intervalos de peso 500-749 (LR 9,7, $p < 0,001$) y 750-999 (LR 15,2, $p < 0,0001$). Hubo diferencias no sólo en la tasa de mortalidad sino también en el momento del deceso, como puede verse en la *Figura 1.B* (la mortalidad en el grupo de menor peso se producía predominantemente en los primeros días de vida en el primer período de estudio). En el segundo

período no sólo se observa cómo aumenta esta supervivencia sino que además se produce un “retraso” del momento del óbito. La *Figura 1* compara globalmente la supervivencia de ambos grupos en los primeros seis meses de vida.

No observamos diferencias significativas entre ambos períodos en el uso de Asistencia Respiratoria Mecánica (*Figura 2*), pero puede verse una disminución de su empleo a medida que aumenta el peso de nacimiento (disminución que fue similar en ambos períodos).

La supervivencia expresada como AVG se mues-

FIGURA 1. **A.** Supervivencia actuarial hasta los 180 días de vida de la cohorte. Comparación del Período 1989-1992 (- -) y el Período 1993-2002 (—). **B.** Se observa la supervivencia en el grupo de menor peso

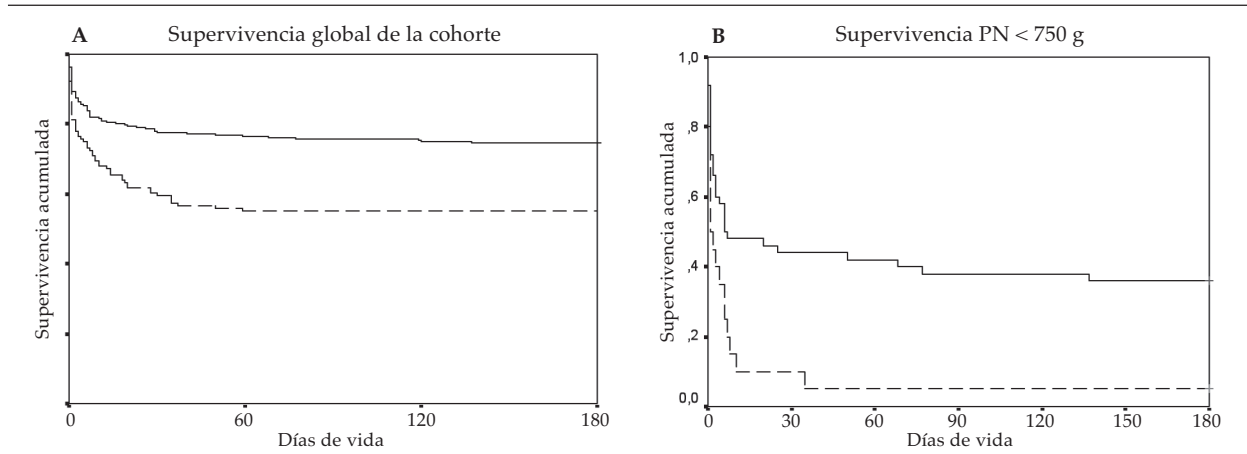


TABLA 2. Diferencia en la supervivencia absoluta entre los grupos de acuerdo a intervalos de peso y período del estudio

Grupos de peso (g)	Supervivencia % (altas/total)		RR IC 95%	Prueba U de Mann-Withney Z, p
	1989-1992	1993-2002		
500-749	5 (1/20)	39 (18/45)	2,37 (1,6-3,4)	<0,014
750-999	28 (11/33)	65 (49/72)	2,04 (1,02-3,42)	<0,0001
1.000-1.249	65 (24/36)	82 (76/95)	1,66 (0,9-3,05)	(NS)
1.250-1.500	75 (41/55)	87 (107/119)	2,48 (1,16-4,88)	<0,05

TABLA 3. Distribución de la supervivencia neonatal según períodos pre y post era de surfactante distribuida por intervalos de peso. Se muestra la diferencia entre supervivencia ajustada por el descuento que producen las secuelas. La significancia es entre utilidades de años de vida ganados. (Las unidades expresan años)

Grupos de peso (g)	1989-1992		1993-2002		p=
	Supervivencia no ajustada (IC 95%)	Utilidades en AVG $x \pm DE$ (IC 95%)	Supervivencia no ajustada (IC 95%)	Utilidades en AVG $x \pm DE$ (IC 95%)	
500-750	3,7 \pm 16,8 (-4-11,6)	3,8 \pm 16,7 (-4,1-11,6)	25,5 \pm 5 (15,3-35,6)	23,4 \pm 34 (13,7-33,1)	0,017
750-990	20,7 \pm 14 (7,7-33,7)	18 \pm 10 (6,4-29,8)	50,4 \pm 9 (41,9-58,8)	47,3 \pm 11(39,1-55,5)	0,0001
1.000-1.240	52,7 \pm 14 (41,1-64,3)	61,8 \pm 18,7 (55,8- 78)	48 \pm 10,8 (36,8-59,4)	59,9 \pm 8,9 (53,9-65,9)	0,048
1.250-1.500	57,3 \pm 12,2 (48,6-65,9)	57 \pm 12,1 (48,3-65,7)	66,1 \pm 8,4 (61,8-70,4)	65,31 \pm 7,3 (61,8-70,4)	0,039

tra en la *Tabla 3*. Se diferencia aquí la supervivencia sin ajustar por discapacidades (AVG), que es mayor que cuando se agregan las pérdidas a años (utilidades) que restan años de vida.

Todos los grupos de peso mostraron mejoría no sólo en la supervivencia al alta, sino también en el pronóstico a los 2 años de vida. Todas las diferencias fueron significativas (*Figura 3*), el grupo 750-999 fue el que mostró un mayor incremento de AVG entre los 2 períodos 18 ± 30 (6,4-29,8) contra $47,3 \pm 34$ (39,1-55,5, $p < 0,0001$), la amplitud del IC en el primer período la atribuimos al exceso de mortalidad antes de la introducción del surfactante.

Como índice de morbilidad analizamos el tiempo de internación, que mostró un incremento absoluto de 30 días en el grupo con PN <750 cuando

se compararon los dos períodos ($4,3 \pm 7,8$ días; IC 95%: 0,7-8,1 contra $30,8 \pm 27$; IC 95%: 18,3-43,3; $p < 0,01$), pero a su vez mostraba una disminución significativa de 4 días en el grupo ≥ 1.250 g ($18,7 \pm 16$ IC 95%: 12,9-24,2 contra $14,7 \pm 12$ IC 95%: 12,3-16,8; $p < 0,01$), siendo además este grupo el más numeroso. En la *Figura 4* se muestra cómo varió no sólo la internación en UCIN, sino también el tiempo total de internación.

DISCUSIÓN

El análisis de las estrategias complejas de cuidado de pacientes es motivo de un cada vez más frecuente, gran número de artículos.^{2,3} Una de las razones es el alto costo en general del Cuidado Intensivo y, en especial, entre los recién nacidos, en los que la mayor tasa de supervivencia y el menor peso de nacimiento, consume recursos económicos tanto por la prolongación de la internación como por la propia complejidad del cuidado a lo largo del tiempo.^{11,12}

Varias razones exigen la evaluación del CIN; uno de los imperativos es cuantificar la relación entre recursos invertidos y resultados obtenidos, no sólo en supervivencia sino también en calidad de vida. Esto es particularmente importante en los pacientes más pequeños. Tanto los prestadores del cuidado como quienes lo solventan (ya sea el Estado o terceros) necesitan conocer que lo que se invierte en la atención de estos niños es gastado en forma eficiente. En segundo término, es posible que no todos los pacientes se beneficien igualmente con el CIN (por ejemplo: camas ocupadas por RN de extremo bajo peso que impiden la internación de niños de mayor peso con mayor probabilidad de supervivencia).

FIGURA 2. Pacientes con ARM o CPAP durante ambos períodos. No se observaron diferencias significativas

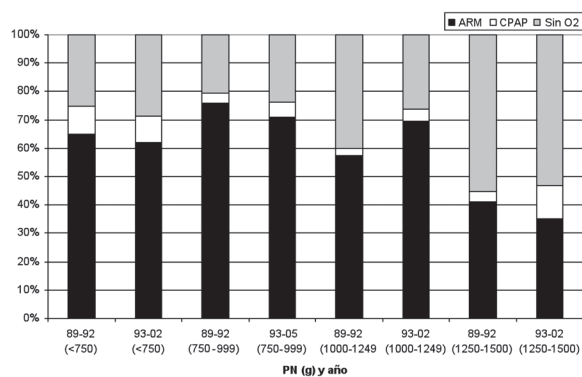


FIGURA 3. Supervivencia expresada como años de vida ganados en los 2 períodos. Se expresan las diferencias en diferencia de utilidades

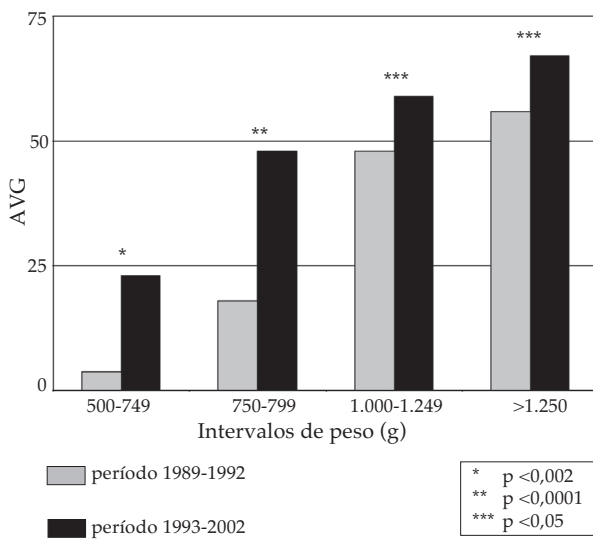
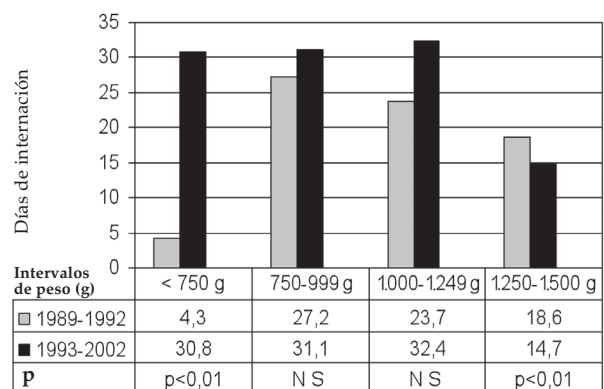


FIGURA 4. Media de días de internación en UCIN durante los dos períodos. Puede observarse la variación del tiempo de internación entre los dos períodos



Sin embargo, conocer el costo económico no es lo único. En este contexto debemos comprender las implicancias del alta en estos pacientes: estos niños vuelven a sus hogares con una expectativa de vida superior a 70 años, mientras que un adulto dado de alta de una Unidad de Cuidado Intensivo tiene una probabilidad de fallecer en el primer año siguiente a su externación del 73%.¹³ En gran parte de los estudios de seguimiento no se consideran los costos del tratamiento de apoyo y rehabilitación de las secuelas, a lo largo de la vida del paciente.

Sinclair⁹ delineó los componentes de los avances de la estrategia CIN como un "paquete" de medidas y maniobras incluidas en estos programas, que van desde el mantenimiento de la termoneutralidad hasta el uso de la alimentación parenteral total, muchas de ellas evaluadas en estudios controlados y/o aleatorizados.

Pese a todo, existen pocos ensayos clínicos que muestren la eficacia (beneficio resultante de una intervención sobre algún problema de salud en condiciones ideales, controladas o de laboratorio experimental) o la efectividad (medida del beneficio resultante de una intervención sobre algún problema de salud en condiciones normales o de campo) de un programa de Cuidado Intensivo Neonatal. A pesar de la falta de estudios aleatorizados, Sinclair ha indicado que estudios subexperimentales como los de cohortes proveen datos confiables sobre efectividad y eficiencia. Muchos de ellos muestran resultados no sólo sobre mortalidad^{14,15} sino también sobre morbilidad, como: retinopatía de la prematuridad, parálisis cerebral y retardo madurativo.^{16,17}

Este estudio es uno de los primeros análisis de efectividad en el cuidado intensivo perinatal realizado en nuestro medio. Hemos empleado el criterio comparativo utilizado por Doyle y col. en Australia.⁷ Realizamos una comparación temporal marcada por un cambio en la práctica del Cuidado de RN de muy bajo peso al nacer. Si bien es cierto que los controles históricos^{18,19} tienen debilidades cuando se intenta demostrar eficacia (una estrategia ventilatoria, por ejemplo), tienen fortalezas en el momento de comparar estrategias realizadas en el campo cuando algún evento marca diferencias de cuidado. En nuestro caso, la introducción de la terapia con surfactante para tratar la enfermedad de la membrana hialina fue un hito que modificó nuestra actitud frente a la reanimación en sala de partos. Los cambios incluyeron intubación electiva en pacientes con peso inferior a 750 g, sedación para prevenir la hemorragia intraventricular, hipercapnia permisiva, extubación temprana, alimentación parenteral desde el primer día de vida.

Una de las dificultades para valorar el impacto de las secuelas en la pérdida de años de vida es la forma de contabilizar esa pérdida. Si bien en determinadas enfermedades se utiliza el cálculo del índice QALY (*Quality-adjusted life-years gained*), su uso requiere encuestas para valorar el impacto, la mayoría de ellas diseñadas para adultos.¹¹ En este sentido, nos pareció más adecuado el uso del índice DEALE, que es un método simple de estimar el exceso de mortalidad en la expectativa de vida. Los indicadores usados para restar años por discapacidad se basan en el *Informe sobre desarrollo mundial (1993)*, creado por el Banco Mundial para evaluar la salud en el mundo, que ofrece una lista de la pérdida de años de vida ganados de acuerdo a la gravedad de la discapacidad.⁷

La disminución de la mortalidad acarrió una significativa prolongación del tiempo de internación en los menores de 750 g con un consecuente incremento del gasto, hecho observado en varios estudios,²⁰⁻²² pero también observamos una disminución del tiempo de estadía (en especial en UTI) y, por lo tanto, de costos,^{23,24} que fue de 4 días en el grupo más numeroso, que es el de mayor peso (>1.250 g). Especulamos que dicha reducción podría deberse a un efecto de mejora continua del cuidado en pacientes de muy bajo peso.²⁵

En el presente estudio se observó una clara mejora en la supervivencia sin incremento de las secuelas, como expresión de efectividad (introducción del surfactante y cambio en el manejo proactivo) del cuidado intensivo neonatal. Consideramos que estudios de este tipo son necesarios en nuestro medio para establecer criterios de equidad en la distribución de los recursos. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Swyer PR. Organization of perinatal neonatal care. *Acta Paediatr Suppl* 1993; 385:1-18.
2. Angus DC, Clermont G, Watson S, Linde-Zwirble We, et al. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States. *Pediatrics* 2003; 112:1351-1360.
3. Lorch SA, Cnann A, Barnhart K. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2004; 114:417-426.
4. Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 114(2):348-55.
5. Stevenson RC, McCabe CJ, Pharoah POD, Cooke RWI. Cost care for a geographically determined population of low birth weight infants to age 8-9 years. Children without disability. *Arch Dis Child* 1996; 74:F114-117.
6. Sinclair JC, Torrance GW, Boyle MH, et al. Evaluation of neonatal-intensive-care programs. *N Engl J Med* 1981; 305:489-494.

7. Doyle LW. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: I. Effectiveness. *Pediatrics* 2004; 113:505-509.
8. Van den Hout WB. The GAME estimate of reduce life expectancy. *Med Decis Making* 2004; 24:80-88.
9. Beck JR, Kassirer JP, Pauker SG. A convenient approximation of life expectancy (the DEALE) I. Validation of the method. *Am J Med* 1982; 73:883-888.
10. Informe sobre desarrollo mundial. Banco Mundial. Washington DC, 1993.
11. Griebisch I, Cosat J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics* 2005; 115:e600-e614.
12. Boyle MH, Torrance GW, Sinclair JC, Horwood SP. Economic evaluation of neonatal intensive care of very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1983; 308(22):1330-7.
13. Rogowski JA, Horbar JD, Plsek PE, et al. Economic implications of neonatal intensive care unit collaborative quality improvement. *Pediatrics* 2001; 107(1):23-9.
14. Kotagal UR, Perlstein PH, Gamblian V, et al. Description and evaluation of a program for the early discharge of infants from a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 1995; 127(2):285-90.
15. Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. Changes in mortality for ELBWI in the 1990: Implications for treatment decisions and resource use. *Pediatrics* 2004; 113:1223-1229.
16. Rogowski J. Measuring the cost of neonatal and perinatal care. *Pediatrics* 1999; 103(1 Suppl E):329-35.
17. Horbar JD. The Vermont Oxford Network: evidence-based quality improvement for neonatology. *Pediatrics* 1999; 103(1 Suppl E):350-9.
18. Doyle LW. Cost evaluation of intensive care for extremely tiny babies. *Semin Neonatol* 1996; 1:289-296.
19. Merritt TA, Pillers D, Prows SL. Early NICU discharge of very low birth weight infants: a critical review and analysis. *Semin Neonatol* 2003; 8(2):95-115.
20. Rogowski J. Using economic information in a quality improvement collaborative. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 2):e411-8.
21. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003; 102(3):488-92.
22. Mendes I, Carvalho M, Almeida RT, Moreira ME. Use of technology as an evaluation tool of clinical care in preterm newborns. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82(5):371-6.
23. Schmitt SK, Sneed L, Phibbs CS. Costs of newborn care in California: a population-based study. *Pediatrics* 2006; 117(1):154-60.
24. Rogowski JA, Horbar JD, Staiger DO, et al. Indirect vs. direct hospital quality indicators for very low-birth-weight infants. *JAMA* 2004; 291(2):202-9.
25. Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. NIC/Q Project Investigators of the Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 2001; 107(1):14-22.