

SEN1500: diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España

M. Moro Serrano^a, C. Fernández Pérez^a, J. Figueras Alloy^b, J. Pérez Rodríguez^c, E. Coll^a, E. Doménech Martínez^d, R. Jiménez^e, V. Pérez Sheriff^f, J. Quero Jiménez^c, V. Roques Serradilla^g y Grupo SEN1500

^aServicio de Neonatología y Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ^bServicio de Neonatología. Hospital Clínic. Barcelona. ^cServicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. ^dServicio de Neonatología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. ^eServicio de Neonatología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ^fServicio de Neonatología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ^gServicio de Neonatología. Hospital La Fe. Valencia. España.

Objetivo

Diseño y desarrollo de un registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España.

Material y métodos

Estudio de cohortes prospectivo multicéntrico. Se incluyen todos los recién nacidos vivos de peso inferior a 1.500 g al nacer en las unidades neonatales (UN) que voluntariamente se integren en el proyecto.

Resultados

En los primeros 4 años de funcionamiento del registro han participado en el estudio 65 UN diferentes. El total de niños seleccionados entre 2002 y 2005 es de 9.637.

Conclusiones

La misión de las bases de datos de los niños de muy bajo peso al nacer es intentar mejorar la calidad y la seguridad de los cuidados médicos que se proporcionan a los recién nacidos y a su familia. Su desarrollo posibilita la coordinación de programas de educación sanitaria y formación de profesionales médicos y de enfermería, de líneas de investigación y de proyectos de mejora.

Palabras clave:

Diseño del estudio. Base de datos. Morbilidad. Mortalidad. Muy bajo peso.

SEN1500: DESIGN AND IMPLEMENTATION OF A REGISTRY OF INFANTS WEIGHING LESS THAN 1,500 G AT BIRTH IN SPAIN

Objective

To design and implement a registry of infants weighing less than 1,500 g at birth in Spain.

Material and methods

Prospective, cohort, multicenter study. All live born infants weighing less than 1,500 g in several voluntarily participating neonatal units in public and private hospitals were included.

Results

In the first 4 years of the registry (2002 to 2005), 9,638 very-low-birth-weight infants were born in the 65 neonatal units that have so far joined the program.

Conclusions

The goal of very-low-birth-weight infant databases is to try to improve the quality and safety of the medical care given to these newborns and their families. This type of program helps to coordinate and promote several areas, including those of health education, training of medical staff, research and development, surveillance and quality improvement.

Key words:

Study design. Database. Morbidity. Mortality. Very-low-birth-weight.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) al nacer (menos de 1.500 g) gravan en gran medida la mortalidad perinatal e infantil, en función de su incidencia y elevada morbilidad específica, influyendo en ésta la calidad de los cuidados perinatales y neonatales recibidos^{1,2}. En el año 2002, nacieron en España 416.516 niños según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). Como la prevalencia de los RNMBP oscila entre 1,7 y 1,9%, puede calcularse que en nuestro país nacieron ese año entre

Correspondencia: Dr. M. Moro.

Servicio de Neonatología. Hospital Clínico de San Carlos.
Dr. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: mmoro@med.ucm.es.

Recibido en junio de 2007.

Aceptado para su publicación en julio de 2007.

46.00 y 7.000 niños que fueron atendidos en distintas unidades neonatales (UN). Estos grandes inmaduros consumen el 65 % del gasto sanitario destinado a la atención médica neonatal^{3,4}.

La supervivencia de estos RNMBP ha aumentado de forma significativa en las dos últimas décadas, como consecuencia de la administración generalizada de corticoides prenatales⁵, de agente tensioactivo y de la implementación de otras medidas de cuidado obstétrico y neonatal⁵⁻¹⁹.

Aunque las UN tienen programas de seguimiento de los RNMBP con el objetivo de proporcionar a los niños y a sus familias una identificación precoz de las secuelas y una intervención temprana sobre ellas²⁰, para mejorar la atención que reciben estos niños es necesario identificar los riesgos en esta población y valorar los resultados obtenidos^{21,22}. Para llevar a cabo esta labor, es imprescindible la creación y el mantenimiento de una base de datos con información sobre los recién nacidos de mayor riesgo biológico y social que permita conocer la mortalidad, la morbilidad a corto y medio plazo, los cuidados prestados y un pronóstico, especialmente en el área del neurodesarrollo de los supervivientes en los primeros 2 años de vida^{23,24}.

TABLA 1. Marcadores de deficiencia en los hitos madurativos a los 24 meses de edad corregida. Registro de niños de menos de 1.500 g al nacer

Desarrollo auditivo y visual
Evolución de los defectos mayores al nacimiento
Necesidad de apoyo respiratorio
Rehospitalizaciones
Estado nutricional
Necesidad de cirugía
Consecución de hitos madurativos
Valoración de la función cognitiva
Valoración de la función motora
Parálisis cerebral

TABLA 2. Morbilidad perinatal. Registro de niños de menos de 1.500 g al nacer

Persistencia del conducto arterioso
Neumotórax
Displasia broncopulmonar
Enfermedad de membrana hialina
Hemorragia intraventricular
Leucomalacia periventricular
Hipotensión arterial
Enterocolitis necrosante
Sepsis bacteriana (temprana y tardía)
Retinopatía
Defectos congénitos mayores

La limitación del número de casos se está superando en países como Reino Unido, Australia, Estados Unidos y Canadá, que han desarrollado redes neonatales. Las más conocidas son las siguientes: Australian and New Zealand Neonatal Network, British Association of Perinatal Medicine, Canadian Neonatal Network, International Neonatal Network, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network y Vermont Oxford Network (VON)²⁵⁻²⁸. De todas ellas, la VON (www.vtoxford.org) reúne en la actualidad más de 600 unidades de cuidados intensivos neonatales de los cinco continentes, y en la actualidad constituye la referencia más prestigiosa a nivel global por el número y la calidad de sus publicaciones e iniciativas²⁹⁻³².

Con estos antecedentes se consideró de interés la creación estatal, y bajo el auspicio de la Sociedad Española de Neonatología (SEN), de una base de datos común para la recogida de información acerca de los factores socioeconómicos de las familias, datos perinatales y datos de seguimiento hasta los 24 meses de edad corregida a la que pudieran incorporarse voluntariamente todos aquellos centros que asisten a RNMBP.

El objetivo de este trabajo es presentar las variables analizadas, así como los procesos de obtención, validación, análisis e informes globales e individuales a cada uno de los centros participantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de cohortes prospectivo multicéntrico.

Período del estudio

Se han recogido los datos de niños nacidos a partir del 1 de enero de 2002 hasta el 31 de diciembre de 2005. Los datos del neurodesarrollo se registran a los 24 meses de edad corregida.

Sujetos del estudio

Todos los recién nacidos vivos de peso inferior a 1.500 g al nacer en las UN que "voluntariamente" se integren en el proyecto.

Variables

Las variables dependientes son la mortalidad en la sala de partos, a los 28 días, a las 36 semanas posconcepcionales y en el momento del alta, y los marcadores de deficiencia en los hitos madurativos (función neuromotora, sensorial y cognitiva) (tabla 1). Como variables independientes se recogen características perinatales (edad gestacional, peso, talla, etc.), morbilidad (tabla 2) y su tratamiento (intervenciones terapéuticas en sala de partos y UN) y factores socioeconómicos (nivel de estudios y laboral de los padres, país de origen, hábitos tóxicos, etc.).

La información de estos últimos se obtiene de la cumplimentación voluntaria por parte de los padres de un cuestionario.

Recogida de datos

Los datos se obtienen mediante protocolo consensuado por las UN en el que se recogen todas las variables incluidas en el estudio. Los formularios de morbimortalidad deben ser completados en el momento del alta al domicilio, traslado a otro centro o fallecimiento. Los datos de seguimiento se registran a los 24 meses de edad corregida o a su fallecimiento, si éste ocurre después del alta hospitalaria y antes de esa edad. En cada UN participante existe una persona (pediatra-neonatólogo[a]) responsable del registro de identificación, recolección y control de datos.

Metodología de la red informática del proyecto SEN1500

El proyecto SEN1500 se sustenta sobre una red con la siguiente estructura:

- Un total de 65 hospitales geográficamente distribuidos entre la Península, las islas Canarias y las islas Baleares.

- Módulo informático distribuido (MID): cada uno de los hospitales cuenta con un programa informático encargado de almacenar la información registrada. Dicha información está distribuida en tres apartados principales: estudio prospectivo de morbimortalidad, factores de riesgo socioeconómico y valoración a los 2 años de edad.

- El total de variables que se tienen en cuenta es aproximadamente de 140 para el primer apartado, 60 para el segundo y 90 para el tercero. Los ítems y modificaciones en las definiciones de estas variables podrán ser adaptadas por consenso en sucesivas versiones.

- Módulo en la agencia informática central (MAIC): la agencia informática está dotada de otra aplicación informática que es la encargada de centralizar y gestionar la información recibida, y facilitar la remisión de dicha información a epidemiología.

Los flujos de información principales serían los siguientes:

- *Punto de partida.* Los médicos recopilan información, por diversos medios, acerca de cada neonato con bajo peso, información del nacimiento e ingreso en UN, de índole socioeconómico, y de seguimiento a los 2 años. Esta información se registra puntualmente en el mencionado MID. Este módulo permite tanto el registro como la modificación, consulta o eliminación de los datos introducidos.

- *Agregación.* Los hospitales remiten: periódicamente la información registrada a la agencia informática mediante un protocolo establecido al efecto; esta agencia,

mediante unos procedimientos normalizados, se encarga de mantener actualizados los datos en el MAIC.

- *Explotación.* Los datos son preparados y enviados al centro de análisis de datos (epidemiología), el cual, junto con los coordinadores de la SEN, se encarga de interpretarlos, y de extraer, si procede, las conclusiones, que son remitidas de nuevo a la agencia para su publicación.

- *Publicación.* Con la información recibida de epidemiología, la agencia informática configura y publica anualmente un informe global y otro privado para cada centro colaborador, información de interés como justa respuesta a la colaboración recibida. El acceso a dicha información se realiza a través de un sistema de autenticación seguro que posee el MAIC.

La seguridad del proyecto SEN1500 está fundamentada en los siguientes factores:

- *Seguridad de acceso al MID.* El MID dispone de un módulo de autenticación que permite el acceso a la información únicamente a personas autorizadas. El sistema obliga al usuario a introducir una contraseña, con lo que ni la propia agencia informática conoce dicha clave.

- *Perfiles de acceso al MID.* El módulo de seguridad del MID proporciona la posibilidad de definir diferentes perfiles de usuario, de manera que cada usuario puede acceder únicamente a las opciones para las que haya sido autorizado por el usuario principal.

- *Seguridad en la remisión de información a la agencia.* La información almacenada en los ficheros que remiten los centros está cifrada mediante un algoritmo de encriptación seguro.

- *Disponibilidad de la información en el MID.* El MID dispone de una opción para realizar copias de seguridad de la información almacenada. Es responsabilidad del usuario realizar periódicamente dichas copias. Aun así, en caso de desastre, la agencia informática dispone de un protocolo normalizado de recuperación de datos que permite la remisión al centro afectado de toda su información almacenada en el MAIC hasta ese momento.

- *Cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos.* En las bases de datos comparativas en ningún caso se incluye dato alguno que pueda identificar directa o indirectamente a ningún paciente de modo individualizado. Con ello se respetan las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente. Los responsables de las UN participantes darán garantía de la seguridad de los datos, que no utilizarán para otro fin que el señalado en el apartado de objetivos específicos.

- *Disponibilidad de la información en el MAIC.* El módulo MAIC dispone de una gestión de copia y custodia de datos de alta seguridad que impide la pérdida de datos y el acceso no autorizado a ellos.

Con respecto a la *mecanización de los datos*, cada formulario, una vez completado y validado, se introduce en una base de datos especialmente diseñada por una empresa informática y archivada en la unidad asistencial. Las bases de datos son enviadas trimestralmente a través de la empresa informática al grupo coordinador central. Los coordinadores verifican la cumplimentación y la coherencia de los datos. Si fuera necesario, se contacta con el responsable de la UN que remita el formulario para completarlo o validarlo.

Se establece un control sobre los traslados para evitar duplicidades y pérdidas en el seguimiento. Los niños trasladados son notificados al grupo de coordinación central y son registrados y seguidos en la UN de destino, transfiriéndose toda la información.

En referencia al *análisis de los datos*, se realiza un análisis estadístico descriptivo: frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y los estadísticos centrales para las variables cuantitativas (media o mediana dependiendo de la simetría junto con sus medidas de variabilidad) de las variables basales y demográficas según la UN y a nivel global.

En el estudio de variables cualitativas (acontecimientos), para evaluar la asociación se utiliza el test de chi al cuadrado de Pearson, si se cumplen las hipótesis de dicho test. En caso contrario, se utilizará el test exacto de Fisher. Para analizar el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas en dos niveles, se utiliza la t de Student, y en más de dos niveles, el análisis de la variancia (ANOVA), respectivamente. Se estimará la magnitud del efecto con el riesgo relativo (RR), la reducción relativa del riesgo (RRR) y la reducción absoluta del riesgo (RAR). Todas estas medidas irán acompañadas de sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Para realizar el contraste de tasas de incidencia de trastornos del desarrollo entre grupos, se utilizará el modelo para frecuencias esperadas pequeñas, regresión de Poisson, usando como variable dependiente los acontecimientos por niño-mes de estudio y las variables independientes, los factores pronósticos recogidos.

Para todas las variables dependientes también se analizará la variable "tiempo hasta el acontecimiento". Se presentarán las tablas de trastornos de desarrollo, con una agrupación de meses, y la curva de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier. La prueba de significación, que contrasta si las dos curvas de Kaplan-Meier son significativamente distintas, es el test de Breslow.

Todas las incidencias acumuladas, tasas de incidencia y curvas de supervivencia se ajustarán dependiendo del modelo, Poisson o Cox, por aquellas variables basales o demográficas que en el análisis de datos hayan resultado como potenciales factores de confusión.

Si la variable de confusión es cuantitativa y el cálculo estandarizado lo requiere, se agrupará dicha variable se-

gún los *n-tiles*, siendo *n* el entero más grande posible que asegure que todas las celdas son no nulas. En caso de medidas que admitan estandarización por covariables cuantitativas, no se usará recodificación alguna.

En el análisis de regresión de Cox se validará la asunción de la proporcionalidad de los riesgos constante a lo largo del tiempo.

En los análisis estratificados se estudiarán posibles variables modificadoras del efecto, es decir, variables que en sus distintos niveles originen distintos efectos. Serán posibles candidatos todos los factores pronósticos recogidos en el protocolo. Se usará el test de Breslow-Day de homogeneidad de estimadores para la variable principal y los factores de "interacción" en los modelos multivariantes.

El programa que se utilizará para el análisis de datos será el SPSS versión 11.5 y el SAS versión 8.0.

RESULTADOS

A lo largo de los primeros 4 años de funcionamiento del registro (2002-2005) han participado en el estudio 65 UN diferentes. La distribución geográfica de UN del último año (2005) se observa en la figura 1. Tan sólo 48 UN han participado aportando datos todos los años; la participación máxima por años ha sido de 56 UN.

Las unidades participantes se han estratificado según el número de ingresos de niños de menos de 1.500 g al nacer por año en tres tipos: menos de 50 ingresos/año (nivel I, con 42 hospitales en el año 2002 y 39 en 2003, 2004 y 2005); entre 50 y 100 ingresos/año (nivel II, con 9 hospitales en 2002, 12 en 2003, 8 en 2004 y 10 en 2005), y más de 100 ingresos/año (nivel III, con 5 hospitales tanto en 2002 como 2003, y 6 en 2004 y 2005) (fig. 2).

El total de niños reclutados en SEN1500 entre los años 2002 y 2005 ha sido de 9.637 (tabla 3).

DISCUSIÓN

La misión de las bases de datos de los niños de muy bajo peso al nacer ha sido desde su fundación mejorar la calidad y la seguridad de los cuidados médicos que se proporcionan a los recién nacidos y a su familia, a través de la coordinación de programas de educación sanitaria y formación de profesionales médicos y de enfermería, de líneas de investigación y de proyectos de mejora de la calidad en campos concretos del quehacer clínico^{33,34}.

Otras posibilidades que ofrecen estas bases de datos a los equipos que las integran son del máximo interés: participación activa en ensayos clínicos, en estudios de seguimiento, investigación epidemiológica, proyectos de investigación concretos, etc. Uno de los logros más sólidos de la VON en la actualidad son los proyectos de mejora de la calidad en la práctica clínica. Equipos multidisciplinares de médicos y personal de enfermería, ayudados por epidemiólogos y entrenados por expertos en la me-



Figura 1. Unidades neonatales participantes por comunidad autónoma en el registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en 2005.

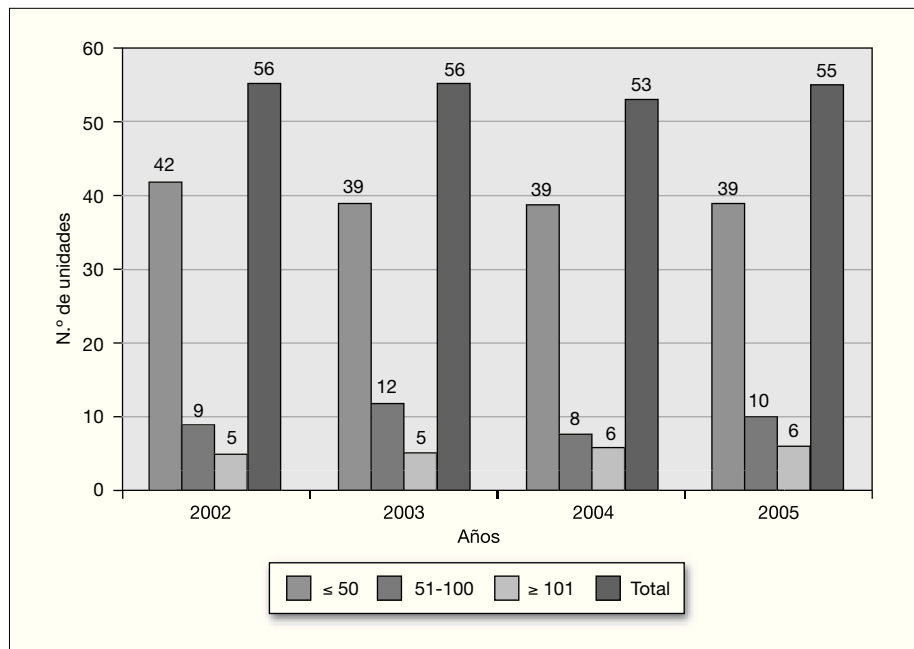


Figura 2. Unidades neonatales participantes por tamaño de la unidad y año. Registro de niños de menos de 1.500 g al nacer, años 2002-2005.

jora de la calidad, trabajan conjuntamente en la búsqueda e implementación de la mejor práctica clínica, con el objetivo final de lograr mejoras cuantificables en la calidad y seguridad de las diferentes intervenciones (cuidados de

enfermería, medidas diagnósticas y terapéuticas, grado de satisfacción parental, etc.) propios de la atención del neonato gravemente enfermo, y especialmente del neonato con un peso menor de 1.500 g³⁵⁻³⁷.

TABLA 3. Niños nacidos por intervalos de peso según el año de nacimiento. Registro de niños de menos de 1.500 g al nacer

Peso (g)	2002	2003	2004	2005
< 501	31	29	26	36
501-750	309	276	299	294
751-1.000	520	560	548	549
1.001-1.250	584	690	679	710
1.251-1.500	878	851	877	891
Total	2.322	2.406	2.429	2.480

Sobre la validez y precisión de los estudios de las bases de datos y su evaluación debe constatarse lo siguiente. En cuanto a *validez interna* el sesgo de selección, al ser un estudio prospectivo, las pérdidas del seguimiento no deberían superar el 15%, por lo que es fundamental que el seguimiento de estos niños sea llevado a cabo por la misma UN que le atendió al nacimiento, con controles periódicos y recordatorios de la pertenencia al estudio. El hecho de ser pacientes de alto riesgo de las UN con una implicación social y sanitaria alta nos hace pensar que el seguimiento será completo. El tiempo de seguimiento tiene una alta sensibilidad para la detección de este tipo de trastornos, ya que los defectos y secuelas mayores se evidencian en este período, antes de los 24 meses de edad corregida.

Dado que en este proyecto se incluyen todos los recién nacidos con peso inferior a 1.500 g de diferentes UN, la posibilidad de un sesgo de mala clasificación podría originarse por la variabilidad entre observadores en el registro de las variables clínicas. Para controlar este sesgo, se elaboró un protocolo en el que quedan perfectamente definidas y estandarizadas todas las variables. Asimismo, se han organizado dos cursos, con la asistencia de todos los participantes en el proyecto, para la explicación detallada de dicho protocolo y para consensuar las definiciones del desarrollo motor, sensorial y cognitivo.

Es posible que no se haya tenido en cuenta alguna variable que pueda ser un factor de confusión en el estudio, a pesar de la exhaustividad de los datos incluidos.

En cuanto a *validez externa*, al ser un estudio multicéntrico, tanto por el tamaño muestral que se espera conseguir como por la distribución geográfica de los centros participantes, se favorecerá la generalización de los datos a la población española de niños nacidos con peso inferior a 1.500 g.

Por último, la precisión de los estimadores resultará elevada debido al número de individuos que se espera conseguir.

La publicación por parte de los coordinadores de las distintas bases de datos de los resultados obtenidos por todas ellas constituye en los últimos años un estímulo para todos los servicios de neonatología que acostum-

bran a comparar sus resultados con los de los hospitales más cualificados. La influencia de la excelencia del cuidado del equipo de enfermería y médicos sobre la mejora de la morbilidad del gran inmaduro se han dirigido a las siguientes áreas: infección nosocomial, aire extraalveolar y enfermedad pulmonar, lesión cerebral del inmaduro, conducto arterioso persistente, pobre ganancia de peso y desnutrición posnatal, fracaso en la participación parental en el cuidado del niño y errores médicos^{38,39}.

En la base de datos SEN1500, los objetivos concretos de la morbimortalidad son determinar la incidencia de RNMBP e identificar las principales causas de morbimortalidad en dicha cohorte hasta el alta al domicilio o el fallecimiento del paciente. Los factores demográficos y socioculturales de los padres determinan no sólo las condiciones del nacimiento, sino también el progreso de los niños tras el alta de las UN, motivo por el cual su estudio es imprescindible en estos programas. La calidad de los cuidados en las UN que se da a los RNMBP sólo es responsable de una parte del desarrollo ulterior de los niños. Por lo tanto, otra parte corresponde a los factores socioeconómicos, culturales y educativos de los padres³⁰.

La prevalencia de las discapacidades mayores del neurodesarrollo (deterioro en el desarrollo cognitivo, trastornos motores, parálisis cerebral, ceguera y sordera) es heterogénea, con mayores variaciones que las tasas de supervivencia. La alteración en el desarrollo cognitivo es la discapacidad más prevalente: (IC 95%: 17-21) seguida de la parálisis cerebral (IC 95%: 12-15), ceguera (IC 95%: 5-8) y sordera (IC 95%: 3-5); fue relevante que el 50% de los niños discapacitados presentasen más de una de estas alteraciones³¹. No obstante, la conclusión más importante de su análisis es que la mayoría de los RNMBP que sobreviven lo hacen libres de secuelas mayores. Sin embargo, estos trabajos, pese al tamaño de sus poblaciones, son de gran utilidad para las instituciones en que se realizan ya que proporcionan a médicos y personal de enfermería datos para responder a preguntas concretas de los padres, al disponer de los resultados de su propio centro.

El hecho de que el seguimiento sea hasta los 24 meses de edad corregida tiene más ventajas que inconvenientes. Cabe señalar entre estos últimos el que no se puedan estimar los trastornos emocionales, conductuales ni escolares, así como los llamados "trastornos cognitivos menores", ya que todos ellos solamente pueden evaluarse con fiabilidad en edades posteriores. Por otro lado, el examen de estas discapacidades tardías es mucho más complejo y exige una metodología hoy por hoy no totalmente validada. Asimismo, se señala que la relación de los acontecimientos perinatales con estas discapacidades tardías tiene menor interés que su relación con las discapacidades próximas, en las que la relación causa-efecto suele estar más nítida.

El objetivo último de las UN es conseguir la supervivencia del niño sin secuelas. La identificación estructurada y precoz de los trastornos y de la discapacidad residual que éstos inducen permite además una intervención precoz y refleja mejor la calidad de los cuidados que las valoraciones subjetivas de los enfermos y sus familias³².

En resumen, el proyecto SEN1500 pretende aportar información epidemiológica y clínica que posibilite acciones de mejora de la calidad en los centros participantes. La uniformidad consensuada en las definiciones de los ítems recogidos y los controles de congruencia de los datos realizados durante el análisis de los mismos garantizan unos resultados fiables que serán de utilidad para los profesionales que desarrollan su labor con estos pacientes, para las autoridades sanitarias y, sobre todo, para los propios RNMBP y sus familias.

BIBLIOGRAFÍA

- Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 1990s: Implications for treatment decisions and resource use. *Pediatrics*. 2004;113:1223-9.
- Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS, Arduza C, Gallegos R, Zabari M, et al. Implementing potentially better practices to improve neonatal outcomes after reducing postnatal dexamethasone. Use in infants born between 501 and 1250 grams. *Pediatrics*. 2003;111:e534.
- Rogowski JA, Horbar JD, Plsek PE, Baker LS, Deterding J, Edwards WH, et al. Economic implications of neonatal intensive care unit collaborative quality improvement. *Pediatrics*. 2001;107:23-9.
- Rogowski J. Using economic information in a quality improvement collaborative. *Pediatrics*. 2003;111:e411.
- Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:322-35.
- Conner JM, Karagas M, Cole B, Edwards WH, Soll RF. Risk factors of nosocomial gram-negative sepsis in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatric Societies Annual Meeting*. Seattle WA, May 2003. *Pediatr Res*. 2003;53:446.A.
- Finer NN, Horbar JD, Carpenter JH for the Vermont Oxford Network. Cardiopulmonary resuscitation in the very low birth weight infant: The Vermont Oxford Network experience. *Pediatrics*. 1999;104:428-34.
- Grupo de Reanimación Cardiopulmonar de la SEN. Recomendaciones en reanimación neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2004;608:65-74.
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000;2:CD000510.
- Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000;2:CD000141.
- High frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000;2:DC000104.
- Kuzma-O'Reilly B, Duenas M, Greecher C, Kimberlin L, Mucci D, Miller D et al. Evaluation, development and implementations of potentially better practices in neonatal intensive care nutrition. *Pediatrics*, 2003;111:e461.
- Kilbride HW. Evidence based approach to change in clinical practice: introduction of expanded nasal continuous positive airway pressure in an intensive nursery. *Pediatrics*. 2003;111:e542.
- Greenough A, Milner AS, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000;2:CD000456.
- Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000;2:CD000104.
- Arce Casas A, Iriondo Sanz M, Krauel Vidal J, Jiménez González R, Campistol Plana J, Poo Argüelles P, et al. Seguimiento neurológico de recién nacidos menores de 1.500 gramos a los dos años de edad. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:454-61.
- Yu VY, Doyle LW. Regionalized long term follow up. *Semin Neonatol*. 2004;9:135-44.
- Mercier C, Conner JM, Howard D, Cohen H, Magoon M, Soll RF for the ELBW Follow-up Centers. Expanded follow-up of health and developmental outcome of infants with birthweight (bw) less than 1001 grams. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*, Seattle WA, May 2003. *Pediatr Res*. 2003;53:494A.
- Mercier CM, Conner JM, Soll RF, for The Extremely Low Birth Weight Infant Follow-Up Group. Survival and outcomes of infants with birth weight less than 1001 grams. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*, Baltimore MD, May 2002. *Pediatr Res*. 2002;51:292A.
- Doyle LW Outcome at 5 years of age of children 23-27 weeks gestation: refining the prognosis. *Pediatrics*. 2001;108:134-41.
- Burch K, Rhine W, Baker R, Litman F, Kaempf JW, Schwarz E, et al. Implementing potentially better practices to reduce lung injury in neonates. *Pediatrics*. 2003;111:e432.
- Carteaux P, Cohen H, Check J, McKinley P, Lewis W, Hegwood P, et al. Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;111:e489.
- Avorn J. Practice based outcomes research: Crucial, feasible, and neglected. *Pediatrics*. 1996;97:113-4.
- Baker GR, King K, MacDonald JL, Horbar JD. Using organizational assessment surveys for improvement in neonatal intensive care. *Pediatrics*. 2003;111:e419.
- Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Boulton J, Pendray M, Synner A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics*. 2000;106:1070-9.
- Donoghue DA, Cust AE. Australian and New Zealand Neonatal Network 1998. Sydney: AIHW National Perinatal Statistics Unit: Neonatal Network Series N° 4, 2000.
- Horbar JD. The Vermont Oxford Network: Evidence-based quality improvement for neonatology. *Pediatrics*. 1999;130:350-9.
- Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:1632-37.
- Horbar JD. Vermont Oxford Network 2002 Database Summary. Burlington VT: Vermont Oxford Network; 2003.
- Ohlinger J, Brown MS, Laudert S, Swanson S, Fofah O; Care Group. Development of potentially better practices for the neonatal intensive unit as a culture of collaboration: communication, accountability, respect and empowerment. *Pediatrics*. 2003;111:e471.

31. McLendon D, Check J, Carteaux P, Michael L, Moehring J, Seccrest JW, et al. Implementation of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;111:e497.
32. Girish SV, Leaf AA. International benchmarking in neonatal intensive care: the Vermont-Oxford Network. *Clinical Governance Bulletin*. 2003;3:8-10.
33. McCormick M, Richardson D. Premature infants grow up. *N Engl J Med*. 2002;346:197-8.
34. Danlow B, Cust A, Donaghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F23-8.
35. Harrison H. The principles for family centered neonatal care. *Pediatrics*. 1993;92:643-50.
36. Berwick DM. Harvesting knowledge from improvement. *JAMA*. 1996;275:877-8.
37. Rupp W. Medical errors in the NICU. Vermont Oxford Network Quality Congress for Neonatology. Washington, DC; 2003:1-7.
38. Brown MS, Ohlinger J, Rusk C, Delmore P, Ittmann P, on behalf of the CARE Group. Implementing potentially better practices for multidisciplinary teambuilding: creating a neonatal intensive care unit culture of collaboration. *Pediatrics*. 2003;111:e482.
39. Ohlinger J, Brown MS, Laudert S, Swanson S, Fofah O, on behalf of the CARE Group. Development of potentially better practices for the neonatal intensive care unit as a culture of collaboration: communication, accountability, respect, and empowerment. *Pediatrics*. 2003;111:e471.