

## ORIGINAL

# Predicción de mortalidad en recién nacidos prematuros. Revisión sistemática actualizada

Ruth del Río<sup>a,\*</sup>, Marta Thió<sup>b</sup>, Mattia Bosio<sup>c</sup>, Josep Figueras<sup>d</sup> y Martín Iriondo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu, BCNatal-Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Newborn Research Centre, The Royal Women's Hospital, Melbourne, University of Melbourne, Melbourne, Australia

<sup>c</sup> Barcelona Supercomputing Center (BSC), Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Neonatología, Hospital Clínic, BCNatal-Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, España

Recibido el 24 de septiembre de 2019; aceptado el 13 de noviembre de 2019

Disponible en Internet el 8 de enero de 2020

### PALABRAS CLAVE

Prematuro;  
Modelos predictivos;  
Modelos logísticos;  
Mortalidad

### Resumen

**Introducción:** La prematuridad extrema se asocia a altas tasas de mortalidad. Para profesionales y familias, es prioritario establecer de forma individualizada las probabilidades de muerte en diferentes momentos. El objetivo de este estudio es efectuar una revisión sistemática de modelos predictivos de mortalidad en prematuros publicados recientemente.

**Métodos:** Doble búsqueda de artículos publicados en PubMed sobre modelos predictivos de muerte en prematuros. Población estudiada: prematuros con edad gestacional  $\leq 30$  semanas o peso al nacer  $\leq 1.500$  g. Inclusión: trabajos publicados con nuevos modelos desde junio del 2010 hasta julio del 2019, tras revisión sistemática de Medlock (2011). Se valoran: población, características de modelos, variables utilizadas, medidas de funcionamiento y validación.

**Resultados:** De 7.744 referencias (primera búsqueda) y 1.435 (segunda búsqueda), se seleccionaron 31 trabajos, incluyéndose al final 8 nuevos modelos. Cinco modelos (62,5%) se desarrollaron en América del Norte y 2 (25%) en Europa. Un modelo secuencial (Ambalavanan) permite realizar predicciones de muerte al nacer, 7, 28 días de vida y 36 semanas posmenstruales. Análisis de regresión logística múltiple en el 87,5% de modelos. La discriminación poblacional se midió por *odds ratio* (75%) y área bajo la curva (50%). La «validación» se ha realizado en 5 modelos (interna). Tres modelos disponen de acceso online. No hay modelos predictivos validados en España.

**Conclusiones:** La toma de decisiones basada en modelos predictivos permite una mayor individualización de la atención dada a un niño prematuro y una mejor utilización de recursos. Es necesario desarrollar modelos de predicción de mortalidad en prematuros de España.

Crown Copyright © 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rdelrio@hsjdbcn.org](mailto:rdelrio@hsjdbcn.org) (R. del Río).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.11.003>

1695-4033/Crown Copyright © 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Premature;  
 Predictive models;  
 Logistics models;  
 Mortality

**Prediction of mortality in premature neonates. An updated systematic review****Abstract**

*Introduction:* Extreme prematurity is associated with high mortality rates. The probability of death at different points in time is a priority for professionals and parents, and needs to be established on an individual basis. The aim of this study is to carry out a systematic review of predictive models of mortality in premature infants that have been published recently.

*Methods:* A double search was performed for article published in PubMed on models predicting mortality in premature neonates. The population studied were premature neonates with a gestational age of  $\leq 30$  weeks and / or a weight at birth of  $\leq 1500$  g. Works published with new models from June 2010 to July 2019 after a systematic review by Medlock (2011) were included. An assessment was made of the population, characteristics of the model, variables used, measurements of functioning, and validation.

*Results:* Of the 7744 references (1st search) and 1435 (2nd search) found, 31 works were selected, with 8 new models finally being included. Five models (62.5%) were developed in North America and 2 (25%) in Europe. A sequential model (Ambalavanan) enables predictions of mortality to be made at birth, 7, 28 days of life, and 36 weeks post-menstrual. A multiple logistic regression analysis was performed on 87.5% of the models. The population discrimination was measured using Odds Ratio (75%) and the area under the curve (50%). "Internal Validation" had been carried out on 5 models. Three models can be accessed on-line. There are no predictive models validated in Spain.

*Conclusions:* The making of decisions based on predictive models can lead to the care given to the premature infant being more individualised and with a better use of resources. Predictive models of mortality in premature neonates in Spain need to be developed.

Crown Copyright © 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La prematuridad es la principal causa de mortalidad perinatal y es responsable del 50% de la discapacidad en la infancia<sup>1</sup>. Cada año nacen en España alrededor de 30.000 niños prematuros. Entre ellos, un 10% tienen una edad gestacional (EG)  $\leq 32$  semanas o un peso de nacimiento (PN)  $\leq 1.500$  g<sup>2,3</sup>.

El grupo de recién nacidos prematuros extremos (EG  $\leq 28$  semanas) y especialmente los nacidos en el límite de la viabilidad (23-25 semanas de EG) suponen un reto para los profesionales responsables de su cuidado y tratamiento. Debido a su gran inmadurez, algunos de estos pacientes pueden presentar situaciones médicas para las que no existe tratamiento curativo alguno, siendo necesario implementar cuidados paliativos. Esta toma de decisiones es un proceso largo y complejo, tanto para los profesionales como para las familias<sup>4</sup>. La dificultad radica en pronosticar de forma precisa el futuro de un paciente determinado.

Los modelos predictivos estiman la probabilidad o riesgo de que una condición ocurra en el futuro de un individuo tras la combinación de diferentes factores pronósticos<sup>5</sup>. Así, mientras el diagnóstico de una condición es esencial en la decisión clínica, el empleo de elementos pronósticos incorpora nuevas herramientas que permiten acotar mejor el futuro de esa condición y por tanto dirigir las decisiones para mejorarlo de manera individualizada<sup>6</sup>. Numerosos factores influyen en el pronóstico de una enfermedad más allá de sus diagnósticos. Por ejemplo, al analizar la EG en prematuros

extremos, es posible predecir el nivel y la duración de los cuidados que van a recibir (intensivos, de alta dependencia y especiales), así como las probabilidades de muerte o alta a domicilio a lo largo de su ingreso<sup>7</sup>.

La prematuridad extrema es una situación con altas tasas de mortalidad cuyo riesgo cambia con relación a las complicaciones asociadas. Es importante, tanto para los clínicos y las familias de estos niños, poder establecer las probabilidades de muerte de forma individualizada en diferentes momentos de su evolución, preferentemente antes del nacimiento, las primeras horas de vida y durante el ingreso hospitalario. En el año 2011, Medlock et al.<sup>8</sup> publicaron una revisión sistemática que contenía 41 estudios con modelos predictivos de mortalidad aplicables a prematuros extremos en alguno de estos momentos anteriormente citados.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática actualizada de los modelos predictivos de mortalidad en prematuros, desarrollados y validados durante los últimos 10 años.

**Material y métodos****Búsqueda y selección de estudios**

Para el presente trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre modelos predictivos de mortalidad que incluyeron a neonatos prematuros, utilizándose la plataforma PubMed, desde junio del 2010 hasta julio del

2019, sin restricciones de lenguaje. Como descriptores para la búsqueda se emplearon los señalados por Geersing et al.<sup>9</sup>, para realizar revisiones sistemáticas de modelos predictivos. La búsqueda la han efectuado 2 revisores independientes (MI y RR) seleccionando los trabajos finalmente incluidos para lectura completa con base en el título y el resumen de cada artículo. En caso de discrepancias entre los 2 autores sobre la inclusión de un artículo, este se incluyó para lectura completa. Se han realizado 2 búsquedas. En la primera (A) se emplearon los siguientes descriptores: *Predict\*[tiab] OR Predictive value of tests[mh] OR Scor\*[tiab] OR Observ\*[tiab] OR Observer variation[mh]* AND (*premature (MESH term) OR very low birth weight (MESH term) OR VLBW OR ELBW OR very low-birth-weight OR extremely low-birth-weight OR preterm OR prematur-*) AND (*mortality OR death OR survival OR viability*). En la segunda búsqueda (B) se utilizaron los siguientes descriptores: *Stratification OR ROC Curve[Mesh] OR Discrimination OR Discriminate OR c-statistic OR c statistic OR Area under the curve OR AUC OR Calibration OR Índices OR Algorithm OR Multivariable*) AND (*infant OR premature (MESH term) OR infant OR very low birth weight (MESH term) OR VLBW OR ELBW OR very low-birth-weight OR extremely low-birth-weight OR preterm OR prematur-*) AND (*mortality OR death OR survival OR viability*).

### Crterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión de los trabajos seleccionados para análisis, fueron:

- Población: niños prematuros de menos de 32 semanas de EG o < 1.500 g de forma parcial o total en la muestra.
- Desenlace: mortalidad o supervivencia neonatal (sola o combinada con otra condición), al nacer, al alta de la UCIN o durante el seguimiento.
- Medidas de funcionamiento en los modelos predictivos: al menos una medida de un modelo multivariable (discriminación, calibración o predicción).

Se tabulan y enumeran trabajos con los siguientes criterios de exclusión:

- Validación de modelos predictivos antiguos (previos a junio del 2010).
- Análisis de factores o condiciones asociadas a pronóstico adverso (por ejemplo, muerte en recién nacido < 1.500 g con sepsis nosocomial).

### Análisis y recopilación de datos

Los trabajos incluidos se clasificaron como estudios de «desarrollo» (nuevos modelos predictivos, no publicados previamente o antiguos modificados), «validación» (evaluación del funcionamiento de modelos predictivos desarrollados previamente) o «estudios de impacto» (valoración del efecto de un modelo predictivo en la toma de decisiones).

En cada estudio de desarrollo incluido se valoraron la población, las características de los modelos predictivos,

las variables utilizadas, las medidas de funcionamiento y validación del modelo predictivo.

- *Población*. Se define como los rangos de EG o PN de los pacientes. Se detalla la edad de los pacientes en el momento de inclusión en el modelo, así como el lugar y los años en los que se ha realizado el estudio.
- *Características de los modelos predictivos*. Incluye el «tiempo» o «momento» en el que se realiza la predicción (prenatal, primeras horas/días de vida, durante el ingreso en la UCIN). Se distinguen diferentes «tipos» de modelos: regresión logística, red neural, categorización «en árbol» u otras. Se registra la «forma» de expresar el modelo (*score*, algoritmo o ecuación) si se detalla en el artículo.
- *Variables*. Se diferencia la variable de desenlace (dependiente) y las variables de entrada (independientes) de cada modelo.
- *Medidas de funcionamiento*. Se distinguen las siguientes medidas:

1. *Discriminación* (si el modelo da mayores probabilidades a los pacientes con el evento de desenlace (p. ej., fallecidos) con relación a los que no la presentan (p. ej., vivos), habitualmente medido por el (área bajo la curva (AUC) y la *odds ratio* (OR).
2. *Calibración* (mide si la probabilidad preestablecida es aproximadamente correcta (p. ej., cuando el modelo predice un 60% de posibilidades de muerte, se espera que alrededor del 60% de los pacientes fallezcan). Se puede utilizar el test de Hosmer-Lemeshow.
3. *Precisión en la predicción*: habitualmente es un resultado real que puede expresarse como un porcentaje de probabilidad, clasificarse en 0 o 1 (muerte o no muerte) basado en un punto de corte. Los más utilizados son la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. El *score* de Brier mide la desviación entre las probabilidades que se predicen y la realidad, sin verse influido por el punto de corte. Las medidas de precisión pueden combinar aspectos de discriminación y calibración.

La  $R^2$  de Nagelkerke combina las diferentes formas de medir ya descritas.

- *Validación*. Evalúa el rendimiento del modelo. La validación «interna» se puede realizar con la misma población de desarrollo (validación «aparente»), mediante subpoblaciones de muestreo (p. ej., *bootstrap*) o reservando una muestra separada para validación. La validación «externa» se realiza con una población diferente de la utilizada en el desarrollo del modelo. Se pueden utilizar la AUC y las pruebas que miden el poder de concordancia.

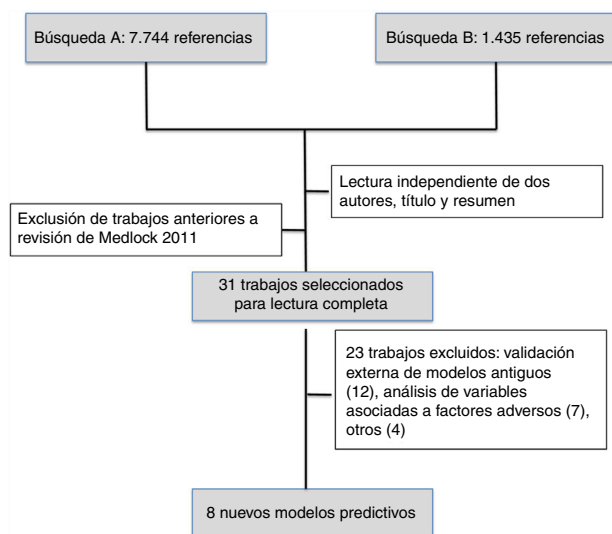
### Resultados

Se encontraron 7.744 referencias en la primera búsqueda y 1.435 en la segunda. Tras la lectura de título y resumen, se seleccionaron para lectura completa 31 trabajos publicados después del mes de mayo del 2010, excluyéndose 23. En este estudio se revisan los 8 nuevos modelos predictivos de mortalidad en prematuros publicados desde 2010<sup>10-17</sup> (fig. 1).

**Tabla 1** Datos poblacionales, momento de aplicación y desenlace de los nuevos modelos predictivos de mortalidad en recién nacidos prematuros

Autor (año)	País	Población		Entrada y salida	
		Inclusión	Fuente y recogida de datos (años)/(n)	Momento de aplicación	Desenlace
Podda (2018)	Italia	PN: $\leq$ 1.500 g, o EG: < 30 s	Base de datos de Italia (2008-2016)  n = 23.747 (desarrollo) n = 5.810 (validación)	Al nacimiento	Muerte antes del alta de UCIN
King (2016)	Canadá	EG: 23-28 s	London HS Centre (Ontario) (2001-2011) N = 766 (644 RN vivos admitidos en UCIN)	Antes de nacer	Morbimortalidad al alta de UCIN
Schmidt (2015)	Multicéntrico	PN: 500-1.250 g	Pacientes del CAP trial (1999-2004), n = 1.514	Supervivientes a las 36 s EPM	Muerte tardía (> 36 semanas EPM) o discapacidad a los 5 años
Márquez-González (2015)	México	Recién nacidos (Incluye prematuros)	Hospital General de Troncoso (2005-2010) n = 224 (desarrollo), n = 189 (validación)	Ingreso en UCIN	Predicción de mortalidad a los 7 días de vida
Ravelli (2014)	Holanda	EG: 25-31 s PN: > 500 g	Base de datos de Holanda (1999-2007) n = 8.500	Antes de nacer	Mortalidad primeros 28 días de vida
Ge (2013)	Canadá	EG: 23-30 s	Base de datos de Canadá (2010-2011) n = 6.106	Primer día de vida	Supervivencia sin morbilidad, o con morbilidad leve (HIV 1-2, ROP 1-2, ECN 2, DBP solo O <sub>2</sub> o 1 sepsis) o grave (HIV 3-4, ROP $\geq$ 3, ECN 3, DBP con ventilación o > 1 sepsis) al alta de UCIN
Ambalavanan (2012)	EE. UU.	PN: $\leq$ 1.000 g, y EG: 23-31 s	Base de datos EE. UU. (NRN) (1998-2005)  n = 13.085	Secuencial: nacimiento,  7 ddv, 28 ddv y 36 s EPM	Predicción de muerte o discapacidad (MDI < 70 en Bayley II, PDI < 70, PC, ceguera bilateral o sordera con audífonos) a los 18-22 meses
Shah (2012)	Canadá	PN: < 1.500 g, o EG: 24-31 s	Base de datos de Canadá (2003-2008)  N = 17.048	Al nacimiento	Supervivencia sin morbilidad mayor (HIV grado 3-4, ROP $\geq$ 3, ECN 2-3 o DBP) al alta de UCIN

DBP: displasia broncopulmonar; ddv: días de vida; ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional; EPM: edad posmenstrual; g: gramos; HIV: hemorragia intraventricular; LMPV: leucomalacia periventricular; MDI: Mental Developmental Index; PC: parálisis cerebral; PDI: Psychomotor Developmental Index; PN: peso de nacimiento; ROP: retinopatía; s: semanas; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.



**Figura 1** Flujo de selección de artículos tras búsqueda bibliográfica completa.

Los datos poblacionales, el momento de aplicación y el desenlace de los 8 nuevos modelos predictivos se muestran en la [tabla 1](#). De estos, 5 (62,5%) se han desarrollado en América del Norte (3 en Canadá, 2 (25%) en Europa (Holanda e Italia) y uno es multicéntrico afectando a diferentes países. Todos incluyen a prematuros con diferentes PN y EG de forma exclusiva excepto el modelo mexicano<sup>14</sup>, que también se puede utilizar para recién nacidos a término. El tamaño de muestra es muy variado, siendo los que han analizado más prematuros el italiano<sup>17</sup> (Podda et al., n=23.747), canadiense<sup>10</sup> (Shah et al., n=17.048) y el de EE. UU.<sup>11</sup> (Ambalavanan et al., n=13.085). Con relación al «momento de aplicación», 2 (25%) son prenatales<sup>13,16</sup>, 6 (62,5%) se valoran al nacimiento o durante el primer día de vida<sup>10-12,14,17</sup> y 2 (25%) hacen valoraciones durante el ingreso en la UCIN<sup>11,15</sup>. De estos nuevos modelos destaca el modelo secuencial de Ambalavanan et al.<sup>11</sup>, que permite adaptar el pronóstico según la trayectoria del recién nacido ya ingresado en la Unidad Neonatal al realizar predicciones a los 7, 28 días de vida y 36 semanas de edad posmenstrual. El «desenlace» es diferente en todos los estudios, en 3 (37,5%) se valora muerte exclusiva durante diferentes momentos del ingreso<sup>13,14,17</sup> y en el resto se combina la muerte o supervivencia a diferentes grados de morbilidad durante el ingreso o posterior<sup>10,15,16</sup>.

La [tabla 2](#) resume las características estadísticas de los 8 nuevos modelos predictivos. En el 87,5% se utilizan diferentes análisis de regresión logística múltiple y solo en el estudio más reciente<sup>17</sup> se ha optado por un sistema de Neural Network. Las formas de medir el grado de discriminación entre poblaciones han sido la OR (75%) y el AUC (50%). El test de Hosmer-Lemeshow como medida de calibración, se ha utilizado en 3 estudios<sup>10,12,13</sup> (37,5%) y el score de Brier que valora la precisión en 2 de ellos<sup>12,13</sup> (25%). Las variables de entrada (dependientes) en los diferentes modelos han sido muy diferentes tanto en tipo como en número ([tabla 2](#)).

La «validación» de los modelos se ha realizado «internamente» en 5 trabajos<sup>11-14,17</sup> (62,5%). Dos modelos

(25%) mediante cohortes específicas diferentes de las utilizadas en la fase de desarrollo<sup>14,17</sup>, uno analizando una subpoblación del 30% de la muestra total<sup>11</sup> (12,5%) y otros 2 (25%) utilizando métodos de «bootstrap» en pequeñas subpoblaciones de análisis<sup>12,13</sup>. Además, 3 disponen de herramientas *on line*<sup>11,16,17</sup>.

Los otros 23 trabajos inicialmente seleccionados tras la lectura completa y que fueron excluidos ([tabla 3](#)) incluyen 12 estudios de validación externa de modelos predictivos previamente descritos en la literatura, 7 estudios de análisis de diferentes variables asociadas a mal pronóstico, un estudio de empleo de SNAP para predecir muerte o displasia broncopulmonar (DBP), uno de predicción de tiempo de ingreso, uno de comparación de resultados de diferentes cohortes de niños prematuros y otro de empleo del Respiratory Severity Score para predecir muerte o DBP.

## Discusión

Los métodos predictivos se basan en datos epidemiológicos poblacionales sobre el desenlace seleccionado mientras que los profesionales y las familias precisan datos específicos sobre el resultado individual de un niño concreto<sup>28</sup>. Así, la aplicabilidad del modelo puede verse disminuida por el hecho de que el mismo se desarrolle con base en datos que pueden estar obsoletos una vez el modelo ha sido validado. Al analizar modelos aparecidos tras la revisión de Medlock et al.<sup>8</sup>, se ve que algunos de ellos se basan en datos poblacionales de prematuros nacidos hasta 15 años antes de su publicación<sup>11,13,15,16</sup>. Además, algunos de estos modelos clásicos de predicción, como el CRIB<sup>19</sup> o el de Draper<sup>20</sup>, fueron desarrollados con prematuros de la época anterior a la generalización del uso de surfactante, lo que puede condicionar su aplicabilidad actual.

Incluso en modelos recientes hay que considerar que el desarrollo en una determinada población puede no ser aplicable en otra. De ahí la importancia de modelos como el SAW o el SAWS<sup>21</sup>, diseñados para países en vías de desarrollo donde no tendría sentido aplicar otro tipo de variables. Es, por tanto, fundamental que un modelo predictivo conste no solo de validación interna, sino también de validación externa efectuada en poblaciones diferentes si se pretende que este sea generalizable más allá de la población original. De todos los modelos pronósticos desarrollados hasta la fecha en niños prematuros, menos de la mitad presentan validación interna y solo 4 modelos han sido validados de manera externa en más de un estudio (NICHD, CRIB, SNAP II y SNAPPE II)<sup>8</sup>. Al analizar los 8 trabajos más recientes, la mitad de ellos han sido validados internamente<sup>12,17</sup> sin que nos conste validación externa alguna, hecho que limita su aplicación en otras áreas geográficas.

En España, no existen en la actualidad modelos predictivos para niños prematuros basados en datos poblacionales propios, empleándose en la clínica diaria habitual el CRIB<sup>18</sup> o el modelo NICHD de Tyson et al.<sup>22</sup>.

Para que la implementación del modelo sea mayor es útil disponer de herramientas «*on line*» fácilmente consultables e interpretables por los profesionales como sucede en algunos modelos<sup>11,16,17,22</sup>. Otro aspecto interesante sería el poder utilizar datos adaptables a las características concretas de un niño. En este sentido, cabe destacar el esfuerzo

**Tabla 2** Características estadísticas de los nuevos modelos predictivos de mortalidad en recién nacidos prematuros

Autor (año)	Modelo predictivo			
	Tipo	Forma de medir (test estadísticos)	Variables de entrada (dependientes)	Validación (test estadísticos)
Podda (2018)	Neural Network	Algoritmo (AUC)	PN, EG, Apgar 1-5, género, modo de parto, raza materna, corioamnionitis, cuidados prenatales, esteroides antenatales, hipertensión materna, parto múltiple Disponible <i>on line</i>	Interna (cohorte específica) (AUC)
King (2016)	Regresión logística multivariable	Algoritmo a partir de coeficiente de regresión (OR)	EG, PN estimado, corticoides antenatales (incompleto, completo, no), género, gestación única o múltiple. Disponible <i>on line</i>	no
Schmidt (2015)	Modelos de regresión logística	Máxima probabilidad según 0, 1, 2, 3 morbilidades (OR)	ROP severa ( <i>estadio 4-5 o tratamiento de un ojo</i> ), daño cerebral severo ( <i>HIV grado 3-4, LMPV quística, quiste porencefálico, ventriculomegalia</i> ) o DBP ( $O_2$ ) a las 36 s EPM	no
Márquez-González (2015)	Caso-control y Análisis de regresión logística	Score acumulativo de 9 variables (OR)	Neonatal Mortality Score-9 Mexico. Incluye Apgar 5, PN, acidosis metabólica, lactato, $paO_2/FiO_2$ , $D(A-a) O_2$ , A/a, recuento de plaquetas y glucosa sérica	Interna (cohorte específica). (Análisis de Cox, razón de riesgo: <i>hazard ratio</i> , Kaplan-Meier, validez: S; E; VPP; VPN y AUC)
Ravelli (2014)	Regresión logística múltiple (Ataíke Information Criterion)	Ecuación (OR, AUC, Brier Score, Brier skill score, Hosmer Lemeshow C-statistic)	EG, corticoides prenatales, nivel de hospital, edad materna, raza materna. Presentación no cefálica, género	Interna (100 muestras de la cohorte de estudio) (Standard bootstrap method-Efron). (Nomograma de mortalidad neonatal)
Ge (2013)	Regresión logística múltiple	Algoritmo (OR, Brier Score, Brier skill score, Hosmer Lemeshow $C_g$ -statistic)	EG, PEG, género, interno/externo, corticoides prenatales, SNAP-II mayor a 20, surfactante primer día y ventilación mecánica primer día de vida	Interna (200 muestras de la cohorte de estudio). (Standard bootstrap method-Efron)
Ambalavanan (2012)	Regresión logística múltiple	Algoritmo (AUC c-statistic y OR)	<i>Nacimiento</i> : PN, EG, Apgar 5, género, esteroides antenatales; <i>7 ddv</i> : PN, género, grado de HIV, $FiO_2$ más alta, días CPAP; <i>28 ddv</i> : PN, $FiO_2$ más alta, episodios de sepsis tardía, días NP, días CPAP; <i>36 s EPM</i> : $FiO_2$ más alta, episodios de sepsis tardía, DBP, días NP, días CPAP, ECN, LMPV. Disponible <i>on line</i>	No
Shah (2012)	Regresión logística múltiple	Ecuación (AUC y Hosmer Lemeshow test)	EG, Z score de peso, género	No

A/a: índice alvéolo arterial; AUC: área bajo la curva; CPAP: presión continua vía aérea; D(A-a)  $O_2$ : diferencia alvéolo arterial de  $O_2$ ; DBP: displasia broncopulmonar; ddv: días de vida; E: especificidad; ECN: enterocolitis necrosante; EG: edad gestacional; EPM: edad posmenstrual; g: gramos; HIV: hemorragia intraventricular; LMPV: leucomalacia periventricular; MDI: Mental Developmental Index; NP: nutrición parenteral; OR: *odds ratio*;  $paO_2/FiO_2$ : índice presión parcial de  $O_2$  y fracción inspiratoria de  $O_2$ ; PDI: Psychomotor Developmental Index; PEG: bajo peso; PN: peso de nacimiento; ROP: retinopatía; s: semanas; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

**Tabla 3** Artículos excluidos de análisis final

Motivo de exclusión	Autor de artículo excluido, referencia (*modelo validado)
Validación externa de modelos antiguos*	Schuit, <i>Pediatrics</i> 2012;129(1):e120-127 (Draper) Wu, <i>Pediatr Neonatol</i> 2015;56(2):108-113 (NITSS) Boland, <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> 2012;0:F1-F4 (Tyson 2008) Gooden, <i>Am J Perinatol</i> 2014;31:441-446 (CRIB y SAWS) Reid, <i>J Paediatr Child Health</i> 2015;51(5):524-528 (CRIB II y SNAPPE II) Guenther, <i>Neonatology</i> 2015;108:172-178 (PREM score) Groenendaal, <i>J Perinatol.</i> 2017;37(5):547-551 (CRIB II y SNAPPE II) Yeo, <i>BMJ Paediatrics Open</i> 2017;1:e000205. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000205 (Tyson 2008) Marrs, <i>Am J Perinatol</i> 2016;33:569-576 (Tyson 2008) Ozcan, <i>Turk J Pediatr</i> 2017; 59(2):105-112 (SNAPPE II) Beltempo, <i>The Journal of Maternal-Fetal &amp; Neonatal Medicine</i> 2019;32(16):2694-2701 (SNAP II) Lee, <i>Neonatology</i> 2019. doi: 10.1159/000500270 (CRIB II)
Análisis de factores asociados a pronóstico adverso	Philips, <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> 2011;96:F275-F280 Wehby, <i>Med Care</i> 2012;50:714-721 Donofrio, <i>JAMA Psych</i> 2013;70(11):1231-1240 Alleman, <i>Pediatrics</i> 2013; 132 (1): e175-84 Salas, <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed</i> 2016; DOI:10.1136/archdischild-2015-309670 Synnes, <i>Arch Dis Child Fetal Neonatal ed.</i> 2017;102(3):F235-F234 Cupen, <i>Children</i> 2017;4:108; doi: 10.3390/children4120108
Empleo de SNAP para predecir muerte o DBP	Li, <i>BMC Pediatrics</i> 2013;13:138. doi: 10.1186/1471-2431-13-138
Predicción de tiempo de ingreso	Seaton, <i>PLOS ONE</i> 2016;11(10):e0165202
Comparación de resultados de diferentes cohortes de niños prematuros	Koller-Smith, <i>Pediatrics</i> 2017;17:166. doi 10.1186/s12887-017-0921-x
Empleo de Respiratory Severity Score para predecir muerte o DBP	Young, <i>BMC Pediatrics</i> 2019;19:121. doi 10.1186/s12887-019-1492-9

Synes, 2017: predictores en Canadá de neurodesarrollo adverso en < 28 semanas. Excluido. Salas, 2016: Evaluate if weight is a better predictor than GA for death or neurodevelopmental outcome at 18-24 months of age. Del Neonatal Research Network. Excluido. Donofrio, 2013: Comparar asociación prematuridad con mortalidad y diferentes desenlaces: psiquiátrico, académicos y sociales. Excluido Wehby, 2012: Volumen de ingresos por hospital y mortalidad de VLBW en Nueva Jersey. Excluido. Philips, 2011: Neonatal illness prognosis indicator: Includes highest lactate first 12 hours of life, GA and presence of congenital malformations. Cupen, 2017: Factores de riesgo asociados con mortalidad en niños prematuros de Trinidad y Tobago. Excluido. Koller-Smith, 2017: Comparación de resultados de cohorte canadiense, sueca y australiana-Nueva Zelanda de resultados a corto plazo comparando VLBW (PN < 1.500 g) versus VLGA (EG menor de 32 semanas) resultados similares. Excluido. Li, 2013. Pronosticar BPD o muerte. Incluye SNAP, gestational age, apnea of prematurity, patent ductus arteriosus, and surfactant use en primeras 72 h de vida. Excluido.

del modelo de NICHD 2012<sup>11</sup> para adaptar el pronóstico con base en diferentes sucesos que van ocurriendo durante el ingreso del niño prematuro, al ofrecer modelos predictivos secuenciales durante el nacimiento, 7 y 28 días de vida y 36 semanas posmenstruales. La mayoría de modelos existentes realizan predicciones en un momento determinado, predominando en el momento del nacimiento o en el primer día de ingreso<sup>10,12,14,16,17</sup>, lo cual limita su utilidad.

Otro aspecto importante es el desenlace o la variable dependiente evaluada. En los estudios más recientes aparte de la mortalidad o supervivencia en diferentes momentos (desde los 7 días de vida hasta el alta hospitalaria), hay estudios que valoran la morbilidad durante el

ingreso<sup>12,16</sup> o las alteraciones en el neurodesarrollo a los 18-22 meses<sup>11</sup>.

Los métodos estadísticos utilizados en casi todos los modelos predictivos analizados en este trabajo durante la fase de desarrollo se basan en análisis de regresión logística multivariable<sup>10-16</sup>, a excepción del trabajo de Podda et al.<sup>17</sup>, que utiliza un sistema de «red neural». En la validación interna se han utilizado cohortes específicas<sup>14,17</sup> y análisis internos por método de «bootstrap» en el mismo número de estudios<sup>12,13</sup>. La validación mediante cohortes diferentes tiene la ventaja de poder incluir un mayor número de pacientes y de comprobar si el modelo sigue siendo útil tras el paso del tiempo.

**Tabla 4** Principales modelos predictivos existentes en la actualidad

Modelo	Autor (año)	Población (lugar)	Momento de aplicación	Variables	Desenlace
CRIB	Cockburn (1993)	EG: < 31 s o PN: < 1.500 g (Reino Unido)	Primeras 12 h de vida	EG, PN, malformaciones congénitas, FiO <sub>2</sub> (máximo y mínimo), EB primeras 12 h	Mortalidad hospitalaria
DRAPER	Draper (1999)	EG: <32 s (Reino Unido)	Inicio de trabajo de parto, ingreso en UCIN	EG, PN, raza, sexo, embarazo múltiple	Supervivencia en sala de partos, supervivencia al alta UCIN
SNAP II y SNAPPE II	Richardson (2001)	PN: < 1.500 g (Canadá)	Primeras 12 h de vida	PA, temperatura, pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , pH, convulsiones, diuresis, PN, SGA, Apgar 5	Mortalidad hospitalaria
NEOMOD	Janota (2001)	PN: < 1.500 g y EG: < 31 s (República Checa)	Día 1 y día 28	Disfunción multiorgánica de: SNC, coagulación sanguínea, respiratoria, gastrointestinal, cardíaca, renal, equilibrio ácido-base	Mortalidad neonatal y mortalidad hospitalaria
CRIB II	Parry (2003)	EG: ≤ 32 s (Reino Unido)	1 h de vida	EG, PN, sexo, temperatura de ingreso, EB	Mortalidad al alta hospitalaria
NEOCOSUR	Marshall (2005)	PN: < 1.500 g (Cono Sur Network)	Antes de ingreso en UCIN	EG, PN, sexo, corticoides previos, Apgar 1, malformación congénita	Mortalidad hospitalaria
SAW y SAWS	Rosenberg (2008)	EG: < 33 s (Bangladesh y Egipto)	48 h de vida	EG, PN, sexo	Mortalidad neonatal o mortalidad hospitalaria
NICHD	Tyson (2008)	EG: 22-25 s y PN: 400-1.000 g (EE. UU.)	Inicio de la ventilación mecánica	EG, PN, sexo, corticoides prenatales, embarazo múltiple Disponible para cálculo online	Mortalidad a los 18 meses de vida
PREM score	Cole (2010)	EG: < 32 s (Reino Unido)	Prenatal y al nacimiento	EG, Z score de peso al nacimiento, EB	Supervivencia a la edad de término
NICHD	Ambavalan (2012)	EG: 23-31 s y PN: ≤ 1.000 g (EE. UU.)	Tabla 3. Nacimiento, 7 ddv 28 ddv y 36 s EPM	Incluye variables perinatales y posteriormente variables asociadas a soporte respiratorio, infección, DAP, ROP o ECN en los diferentes puntos de medición. Disponible para cálculo <i>on line</i>	Predicción de muerte o discapacidad (MDI < 70 en Bayley II, PDI < 70, parálisis cerebral, ceguera bilateral o sordera que precisa audífonos) a los 18-22 meses de edad
PISA	Podda (2018)	PN: ≤ 1.500 g, o EG: < 30 s (Italia)	Al nacimiento	PN, EG, Apgar 1-5, sexo, modo de parto, raza madre, corioamnionitis, cuidados prenatales, esteroides antenatales, hipertensión materna, parto múltiple. Disponible para cálculo <i>on line</i>	Mortalidad antes del alta de UCIN

DAP: ductus arterioso persistente; ddv: días de vida; ECN: enterocolitis necrosante; EB: exceso de bases; EG: edad gestacional; EPM: edad posmenstrual; g: gramos; MDI: Mental Developmental Index; PA: presión arterial; paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: índice presión parcial de O<sub>2</sub> y fracción inspiratoria de O<sub>2</sub>; PDI: Psychomotor Developmental Index; PN: peso de nacimiento; s: semanas; ROP: retinopatía; SGA: pequeño para edad gestacional.



Siempre que se utilizan modelos predictivos se debe tener en cuenta el riesgo de caer en la paradoja de las «profecías autocumplidas»<sup>11</sup>. Al proporcionar a los profesionales la posibilidad de acceder a ellos, se pueden perpetuar las cifras del propio modelo, impidiendo desenlaces diferentes del ya validado en él. Por ejemplo, un hospital con cifras de supervivencia del 10% en niños de 23 semanas probablemente perpetuará esas cifras si las familias y los profesionales actúan con base en ese dato durante los próximos años. Es un hecho conocido que cuando el equipo de profesionales que atiende a un recién nacido tiene una idea pesimista de sus desenlaces, los resultados son peores<sup>23</sup>. Estas circunstancias obligan a revisar periódicamente los modelos y adaptarlos a los cambios que se observan en la supervivencia de estos pacientes tras el paso de los años, tal como han hecho la NICH<sup>11,22</sup> o la red de Canadá<sup>10,12</sup>.

Es importante evaluar la calidad de cualquier nuevo modelo predictivo. En este sentido, el grupo Cochrane Collaboration Prognosis Reviews methods ha desarrollado una herramienta para la evaluación crítica y extracción de datos en revisiones sistemáticas de modelos predictivos. Esta herramienta, denominada CHARMS (*Checklist for critical Appraisal and data extraction for systematic Reviews of prediction Modelling Studies*) engloba una lista de elementos para evaluar críticamente cada modelo predictivo<sup>24</sup>, incluyendo aspectos como la fuente de los datos, pacientes incluidos, desenlaces medidos, predictores empleados, tamaño muestral, gestión de datos ausentes, desarrollo del propio modelo, rendimiento general, aplicabilidad y riesgo de sesgo. Recientemente, se ha publicado la herramienta PROBAST<sup>25</sup> que evalúa el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de un modelo en los estudios que desarrollan, validan o actualizan modelos predictivos mediante un total de 20 preguntas en 4 dominios (participantes, predictores, resultados y análisis).

Actualmente, no constan estudios sobre el impacto del empleo de modelos predictivos en la toma de decisiones en niños prematuros<sup>8</sup> y tampoco existen estudios que señalen qué desenlaces serían los más importantes para las familias a la hora de la toma de decisiones, o cómo querrían estas visualizar los datos disponibles en una red<sup>26</sup>.

En el ámbito internacional, los principales modelos predictivos existentes en la actualidad<sup>11,17,19-22,27-31</sup> se describen en la **tabla 4**, algunos de ellos desarrollados en poblaciones de más de 2 décadas<sup>19,20</sup> y la mayoría no validados en otras poblaciones<sup>8</sup>.

En nuestro país, la red SEN 1500 recoge datos de los recién nacidos de EG inferior a 30 semanas o PN  $\leq$  1.500 g desde el año 2002<sup>32,33</sup>. Sus objetivos son conocer y contrastar la calidad de la asistencia neonatal en los recién nacidos de muy bajo peso nacidos en España, así como proporcionar datos a los profesionales para poder compararse con otras poblaciones<sup>34</sup> y desarrollar proyectos de mejora específicos en sus centros de trabajo<sup>35-38</sup>. Sin lugar a dudas, esta red constituye una fuente ideal para el desarrollo de modelos predictivos de mortalidad y morbilidad en este grupo poblacional y en España.

Una fortaleza del estudio es que se han realizado 2 búsquedas bibliográficas complementarias en poblaciones de prematuros en los que el desenlace es muerte o supervivencia. Una búsqueda ha seguido criterios predominantemente clínicos y la otra se ha centrado más en

métodos estadísticos. Una posible limitación podría ser que los 2 criterios de búsqueda se han centrado en la plataforma PubMed exclusivamente.

En conclusión, la toma de decisiones basada en modelos predictivos permite una mayor individualización de la atención recibida por un niño y una mejor utilización de los recursos disponibles. Es importante conocer los riesgos inherentes al empleo de estos modelos. En la actualidad, no existen modelos externos validados sobre los desenlaces de niños prematuros en España, ni modelos desarrollados y validados con datos propios. La red SEN 1500 ofrece una oportunidad para desarrollar modelos de predicción de mortalidad en prematuros españoles aplicados en diferentes momentos de su evolución.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Pallas Alonso CR, Arriaga Redondo M. Nuevos aspectos en torno a la prematuridad. *Evid Pediatr*. 2008;4:26.
2. INE [consultado 22 Dic 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e301/nacim/a2008/l0/&file=01011.px>.
3. INE [consultado 22 Dic 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e301/nacim/a2017/l0/&file=01011.px>.
4. Boland RA, Davis PG, Dawson JA, Doyle LW. What are we telling the parents of extremely preterm babies? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016;56:274-81.
5. Debray TP, Damen JA, Snell KI, Ensor J, Hooft L, Reitsma JB, et al. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance. *BMJ*. 2017;356:1-11.
6. Croft P, Altman DG, Deeks JJ, Dunn KM, Hay AD, Hemingway H, et al. The science of clinical practice: Disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about "what is likely to happen" should shape clinical practice. *BMC Med*. 2015;13:20.
7. Seaton SE, Barker L, Draper ES, Abrams KR, Modi N, Manktelow BN, Neonatal Collaboration in United Kingdom. Modelling neonatal care pathways for babies born preterm: An application of multistate modelling. *PLOS ONE*. 2016;11:e0165202.
8. Medlock S, Ravelli ACJ, Tamminga P, Mol BW, Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: A systematic review of prediction models. *PLOS ONE*. 2011;6:1-9.
9. Geersing GJ, Bouwmeester W, Zuithoff P, Spijker R, Leeflang M, Moons KG. Search filters for finding prognostic and diagnostic prediction studies in Medicine to enhance systematic reviews. *Plos One*. 2012;7:e32844.
10. Shah PS, Ye XY, Synnes A, Rouvinez-Bouali N, Yee W, Lee SK. Canadian Neonatal Network Prediction of survival without morbidity for infants born at under 33 weeks gestational age: A user-friendly graphical tool. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F110-5.
11. Ambalavanan N, Carlo WA, Tyson JE, Langer JC, Walsh MC, Parikh NA, et al. Outcome trajectories in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130:e115-25.
12. Ge WJ, Milrea L, Yang J, Bassil KL, Lee SK, Shah PS, et al. Prediction of neonatal outcomes in extremely preterm neonates. *Pediatrics*. 2013;132:e876-85.
13. Ravelli AC, Schaaf JM, Mol BW, Tamminga P, Eskes M, van der Post JA, et al. Antenatal prediction of neonatal mortality in very premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;176:126-31.

14. Márquez-González H, Jiménez-Báez MV, Muñoz-Ramírez CM, Yáñez-Gutiérrez L, Huelgas-Plaza AC, Almeida-Gutiérrez E, et al. Development and validation of the neonatal mortality score-9 Mexico to predict mortality in critically ill neonates. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113:213–20.
15. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2015;167:982–6.
16. King CP, da Silva O, Filler G, Lopes LM. Online calculator to improve counseling of short term neonatal morbidity and mortality outcomes at extremely low gestational age (23–28 weeks). *Am J Perinatol*. 2016;33:910–7.
17. Podda M, Bacciu D, Micheli A, Bellù R, Placidi G, Gagliardi L. A machine learning approach to estimating preterm infants survival: Development of the Preterm Infants Survival Assessment (PISA) predictor. *Scientific Reports*. 2018;8:12743, doi 10.038/s41598-018-31920-6.
18. Andrews B, Myers P, Lagatta J, Meadow W. A comparison of pre-natal and postnatal models to predict outcomes at the border of viability. *J Pediatr*. 2016;173:96–100.
19. Cockburn F, Cooke RWI, Gamsu HR, et al. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193–8.
20. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: Retrospective population-based study. *BMJ*. 1999;319:1093–7.
21. Rosenberg RE, Ahmed S, Saha SK, Ahmed AS, Clowdhury MA, Choi Y, et al. Simplified age-weight mortality risk classification for very low birth weight infants in low-resource settings. *J Pediatr*. 2008;153:519–24.
22. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development. Neonatal Research Network Intensive care for extreme prematurity —moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008;358:1672–81.
23. Morse SB, Haywood JL, Goldenberg RL, Bronstein J, Nelson KG, Carlo WA. Estimation of neonatal outcome and perinatal therapy use. *Pediatrics*. 2000;105:1046–50.
24. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallet S, Altman DG, et al. Critical Appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: The CHARMS Checklist. *PLoS Med*. 2014;11:e1001744.
25. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al., for the PROBAST Group. PROBAST: A tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med*. 2019;170:51–60.
26. Bell EF, Rysavy MA. What parents want to know after preterm birth. *J Pediatr*. 2018;200:10–1.
27. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138:92–100.
28. Janota J, Stranák Z, Statečná B, Dohnalová A, Sípek A, Simák J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birth weight infants: A new sequential scoring system. *Shock*. 2001;15:348–52.
29. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W. The UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group CRIB-II: An update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*. 2003;361:1789–91.
30. Marshall G, Tapia JL, DÁpremont I, Grandi C, Barros C, Alegria A, et al. A new score for predicting neonatal very low birth weight mortality risk in the Neocosur South American Network. *J Perinatol*. 2005;25:577–82.
31. Cole TJ, Hey E, Richmond S. The PREM score: A graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95:F14–9.
32. Moro M, Fernández C, Figueras-Aloy J, Pérez-Rodríguez J, Coll E, Doménech E, et al., Grupo SEN 1500. SEN1500: diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:181–8.
33. Moro M, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez-Rodríguez J, et al., Grupo SEN 1500. Mortality for newborns of birthweight less than 1500g in Spanish neonatal units (2002-2005). *Am J Perinatol*. 2007;24:593–601.
34. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al., International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: An international comparison. *J Pediatr*. 2016;177:144–52.
35. García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S, et al. Seguimiento a los 2 años de edad corregida de una cohorte de recién nacidos con peso inferior o igual a 1.500 g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN1500. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:279–87.
36. García-Muñoz RF, García-Alix Pérez A, García Hernández JA, Figueras Aloy J, y Grupo español SEN1500. Morbimortalidad en recién nacidos al límite de la viabilidad en España: estudio de base poblacional. *An Pediatr*. 2014;80:348–56.
37. García-Muñoz RF, Díez Recino AL, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M, y the SEN1500 Network. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain. The EPI-SEN Study. *Neonatology*. 2015;107:120–9.
38. Figueras J, Moro M, Perez-Rodriguez J, Fernandez C, Roques V, Quero J, et al., y SEN1500 Spanish Neonatal Network. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23-28 w gestational age preterm infants. *Am J Perinatol*. 2005;22:441–8.