

Ventilación en Infantes Extremadamente Prematuros y Función Respiratoria a los 8 años

Lex W. Doyle, M.D., Elizabeth Carse, M.D., Anne-Marie Adams, Ph.D.,
Sarath Ranganathan, Ph.D., Gillian Opie, M.B., B.S., and Jeanie L.Y. Cheong, M.D.,
for the Victorian Infant Collaborative Study Group*

ABSTRACT

FUNDAMENTOS

La ventilación asistida para infantes extremadamente prematuros (< 28 semanas de EG) se ha vuelto menos invasiva, pero no está claro si estos avances en el cuidado están asociados a mejoras en la función pulmonar a corto o mediano plazo. Comparamos los cambios en el tiempo en el uso de la ventilación asistida y la terapia con oxígeno durante el período de recién nacido y en la función pulmonar a los 8 años de edad en niños cuyo nacimiento fue extremadamente prematuro.

MÉTODOS

Llevamos adelante un seguimiento longitudinal de todos los sobrevivientes nacidos extremadamente prematuros que nacieron en Victoria, Australia, en tres períodos-los años 1991-1992 (225 infantes), 1997 (151 infantes), y 2005 (170 infantes). Los datos perinatales se recolectaron en forma prospectiva, incluyendo datos de la duración y tipo de ventilación asistida provista, la duración de la terapia con oxígeno, y los requerimientos de oxígeno a las 36 semanas de edad. A los 8 años de edad se midió el flujo espiratorio, y los valores fueron convertidos a score z para edad, altura, grupo étnico, y sexo.

RESULTADOS

La duración de la asistencia ventilatoria aumentó sustancialmente en el tiempo, con un gran aumento en la duración de la presión positiva continua nasal. Pese al incremento en el uso de ventilación menos invasiva a lo largo del tiempo, la duración de la oxigenoterapia y la tasa de dependencia de oxígeno a las 36 semanas aumentaron, y los flujos aéreos a los 8 años de edad fueron peores en 2005 que en períodos anteriores. Por ejemplo, para 2005 versus 1991-1992, la diferencia media en los scores z para el cociente de volumen espiratorio forzado en 1 segundo a la capacidad vital forzada fue -0.75 (intervalo de confianza [IC] 95%,-1.07 a -0.44; P<0.001), y para 2005 versus 1997 la diferencia media fue -0.53 (IC 95%, -0.86 a -0.19; P= 0.002).

CONCLUSIONES

Pese a los sustanciales incrementos en el uso de ventilación menos invasiva después del nacimiento, no hubo caída significativa en la dependencia de oxígeno a las 36 semanas ni mejora significativa en la función pulmonar en la niñez a lo largo del tiempo.

Los problemas respiratorios son comunes después del nacimiento en los infantes extremadamente pretérmino (<28 semanas de gestación), y la mayoría de estos infantes requieren asistencia ventilatoria mecánica hasta que son suficientemente maduros y fuertes para respirar por sí mismos.

Sin embargo, los pulmones inmaduros no están preparados para ser expuestos a concentraciones más altas de oxígeno que los niveles muy bajos provistos en el útero o a la presión en la vía aérea que es provista por los respiradores para asistir la respiración. Tal exposición puede dañar los pulmones, y la injuria puede detener el desarrollo pulmonar (1). Algunos infantes extremadamente pretérmino se vuelven oxígeno dependientes durante varias semanas y subsiguientemente desarrollan displasia broncopulmonar (1).

La ventilación asistida ha cambiado sustancialmente desde los 70s, cuando predominaba la ventilación a través de un tubo endotraqueal (2). Formas menos invasivas de ventilación, incluyendo la presión positiva de la vía aérea nasal continua (CPAP), evolucionaron a lo largo del tiempo y en algunos centros médicos se han vuelto los medios más comunes de asistir la ventilación después del nacimiento. La ventilación menos invasiva es considerada más "gentil"- más tranquila para los pulmones- y por tanto potencialmente menos injuriosa. La introducción de los glucocorticoides antenatales (3) en los 70 y del surfactante exógeno (4) en 1991 también ha modificado el riesgo de enfermedad pulmonar postnatal, y ahora menos infantes tienen las severas atelectasias generadas por la falta de surfactante.

Pese a que la ventilación asistida se ha vuelto menos invasiva durante los últimos 25 años, no está claro si la ventilación asistida ha estado asociada con mejoras en la función respiratoria a corto o largo plazo. El objetivo de este estudio fue comparar cambios en la ventilación asistida y la oxigenoterapia administrada durante el período neonatal y en la función pulmonar a los 8 años de edad en niños en Victoria, Australia, cuyo nacimiento fue extremadamente prematuro en tres períodos distintos, todos ellos posteriores a la introducción del surfactante exógeno en la práctica clínica. Nuestra hipótesis fue que la evolución respiratoria habría mejorado con el tiempo, con menos oxígeno dependencia y mejor función pulmonar a los 8 años de edad.

MÉTODOS

Población en estudio y vigilancia

El cuidado perinatal en el estado de Victoria ha estado centralizado desde 1970. Ha habido sólo 4 unidades de cuidado intensivo neonatal en el estado desde ese año. Estas unidades neonatales han colaborado con las agencias de recolección de datos gubernamentales y el servicio de transporte en el estado desde finales de los 70s para obtener datos poblacionales de los resultados a largo plazo para cohortes discretas de los infantes más pequeños e inmaduros sobrevivientes en el estado. Inicialmente, los datos fueron recolectados sólo para infantes con peso de nacimiento <1000 g; desde los 90s en adelante, los datos se recogieron para estos infantes así como aquellos nacidos con menos de 28 semanas de gestación. Los datos de todos los nacimientos (incluyendo nacimientos domiciliarios, que son raros) fueron registrados.

Todos los infantes sobrevivientes nacidos extremadamente pretérmino en Victoria en tres períodos (1991-1992, 1997, y 2005) fueron reclutados al nacer y seguidos longitudinalmente. Los datos perinatales, incluidos datos sobre duración de ventilación asistida de todos los tipos y subtipos (ventilación a presión positiva intermitente y ventilación de alta frecuencia oscilatoria, ambos administrados a través de un tubo endotraqueal, y CPAP nasal), se registraron prospectivamente. En los períodos estudiados, no se empleaba la oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo. Se documentó la oxígeno dependencia a las 36 semanas de edad.

Todos los aspectos del estudio fueron aprobados por los Comités de Ética de Investigación Humana en el Royal Women's Hospital, Mercy Hospital for Women, Monash Medical Centre, y el Royal Children's Hospital, Melbourne. Los padres brindaron consentimiento informado escrito para la participación de los niños en la cohorte de 2005; los exámenes de seguimiento de las cohortes anteriores eran considerados parte de cuidado de rutina. El primer autor diseñó el estudio, recolectó y analizó los datos, atestiguó por los datos y el análisis, escribió el artículo, y tomó la decisión de remitir el artículo para publicación. Los financistas del estudio no tuvieron ninguna participación en el diseño, recolección, análisis, o interpretación de datos, en la escritura del reporte, o en la decisión de enviar el manuscrito para publicación.

Estudios de función respiratoria

La función respiratoria fue medida en laboratorios acreditados para función respiratoria en niños de aproximadamente 8 años de edad, con corrección para su nacimiento pretérmino; la mayoría de los niños de todos los períodos fueron examinados en el Departamento de medicina Respiratoria en el Royal Children's Hospital en Melbourne, pero algunos fueron evaluados en el Monash Medical Centre (todos los períodos) o en el Austin Hospital (sólo la cohorte 2005) en Melbourne. La espirometría se realizó acorde a las guías de la American Thoracic Society (5) por parte de científicos en respiración que desconocían los detalles clínicos concernientes a los participantes. Las curvas de volumen máximo de flujo espiratorio se registraron con el niño sentado en un pletismógrafo corporal, con la puerta abierta. El flujo fue medido con un pneumotacógrafo como volumen por unidad de tiempo, y el volumen se obtuvo calculando el área bajo la curva de relación flujo-versus-tiempo. Las variables reflejando el flujo aéreo incluyeron el volumen forzado espiratorio en 1 segundo (FEV_1), capacidad vital forzada (FVC), y el flujo espiratorio forzado del 25 al 75% de la capacidad vital ($FEV_{25-75\%}$). Los resultados a temperatura corporal y presión saturadas con vapor de agua fueron expresados como scores z y como porcentaje del valor previsto para estatura, sexo, grupo étnico, y edad (6). Los datos de la función respiratoria a los 8 años de edad han sido reportados previamente para la cohorte 1991-1992 (7) y la cohorte 1997 (8), no sólo para niños nacidos antes de las 28 semanas de gestación sino también para aquellos que pesaron menos de 1000 gramos al nacer. No se reportaron datos de la función respiratoria de la cohorte 2005 previamente. Los padres también completaron un cuestionario acerca de la salud respiratoria de su hijo (9).

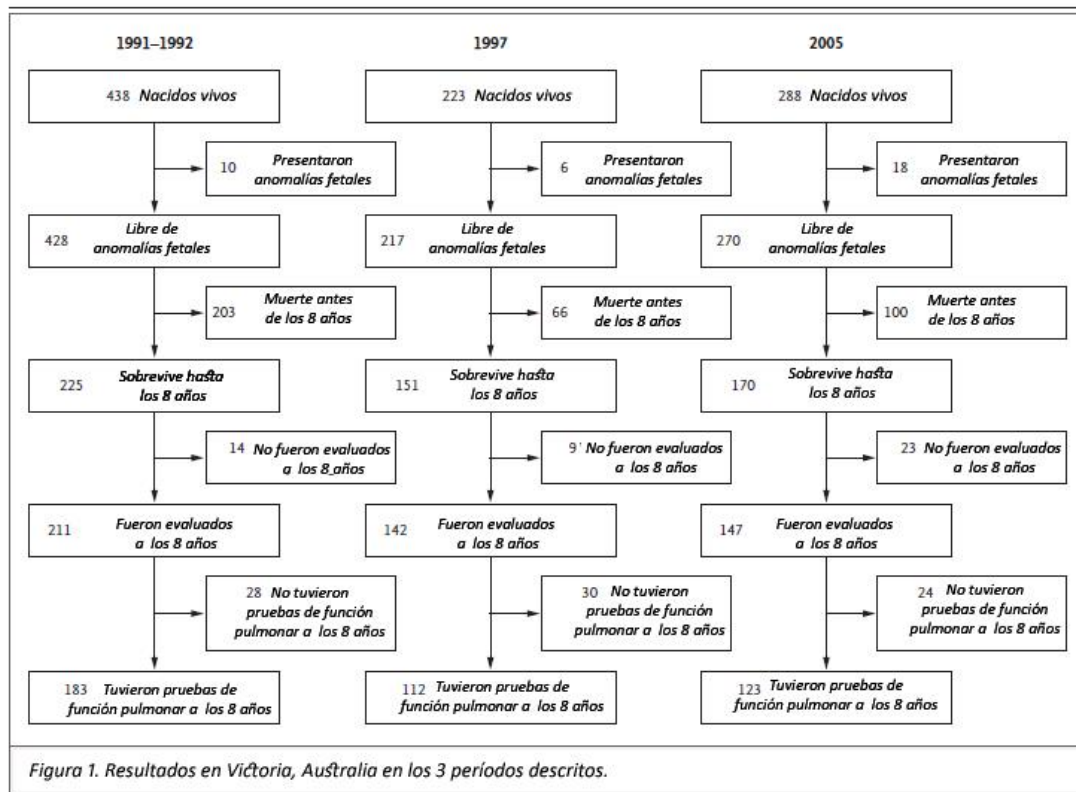
Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el uso del programa Stata, versión 14.1 (Statacorp). Los datos fueron comparados entre períodos por medio de regresión lineal y logística y fueron adecuados con el uso de ecuaciones estimadas generalizadas, con estimados de error robustos utilizados para agruparse dentro de nacimientos múltiples. El mayor interés estuvo en comparar los resultados de la última cohorte (2005) con cada una de las cohortes precedentes (1991-1992 y 1997). Las diferencias entre períodos fueron primero calculadas sin ajustar y luego se calcularon ajustando por variables perinatales, incluyendo uso de glucocorticoides antenatales, nacimientos múltiples, edad gestacional, sexo, score z para peso de nacimiento, y el empleo de surfactante exógeno y glucocorticoides postnatales para tratamiento o prevención de la injuria pulmonar. Para los datos de función pulmonar, también ajustamos para la edad y el score z de estatura cuando los niños fueron testeados a los 8 años de edad. Las diferencias medias o los OR y sus IC de 95% fueron calculados cuando era apropiado.

RESULTADOS

Resultados y tasas de supervivencia

La planilla de flujo en la Figura 1 delinea los resultados para todos los nacidos vivos con edad gestacional de 22 hasta 27 semanas en el estado de Victoria en los tres períodos discretos: 1991-1992, 1997, y 2005. También se muestra el número de infantes que pasaron por pruebas de función pulmonar. Las tasas de supervivencia hasta los 8 años de edad para infantes nacidos sin anomalías letales entre las 22 y 27 semanas completas fueron como sigue: 53% (225 sobre 420) para el grupo 1991-1992, 70% (151 sobre 217) para el grupo 1997, y 63% (170/270) para el grupo 2005 (10).



Características perinatales y uso de recursos ventilatorios

Entre los sobrevivientes, las tasas de tratamiento con glucocorticoides antenatales y surfactante exógeno aumentaron a lo largo del tiempo, pero los glucocorticoides postnatales fueron prescritos menos frecuentemente prescritos en 2005 que en cualquiera de los períodos anteriores (Tabla 1). Otras características perinatales fueron similares entre los tres períodos, con las siguientes excepciones: hubo menos nacimientos múltiples en 2005 que en 1991-1992, y el peso de nacimiento y los scores z para peso de nacimiento fueron más bajos en 1997 que en 2005. La duración media de toda la ventilación asistida aumentó a sustancialmente a lo largo del tiempo, principalmente por un gran aumento en la duración del CPAP nasal dada la duración más breve de la ventilación endotraqueal.

En el análisis univariado, las duraciones medias de ventilación asistida y CPAP nasal sólo fueron sustancialmente más altas en 2005 que en 1991-1992, mientras que sólo la duración media del CPAP nasal fue más alta en 2005 que en 1997 (Fig. 2). La duración media de ventilación asistida,

ventilación endotraqueal, y CPAP nasal disminuyó y la tasa de oxígeno dependencia a las 36 semanas disminuyó acorde al aumento de la edad gestacional, mientras que la duración media de todas estas intervenciones y la tasa de oxígeno dependencia fueron más elevadas entre los infantes tratados con glucocorticoides postnatales (Tabla S1 en el Apéndice Suplementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org). La duración media de la ventilación asistida y de la ventilación endotraqueal disminuyeron acorde al aumento del score z para peso de nacimiento. La duración media de la ventilación endotraqueal fue más prolongada en niños, y la duración media de oxigenoterapia, fue más prolongada en niños que recibieron tratamiento con surfactante (Tabla S1 en el Apéndice Suplementario). Cuando se ajustó para todas las variables perinatales de la Tabla S1, la duración media de la ventilación asistida y el CPAP nasal fue sustancialmente más alta en 2005 que en 1991-1992 ó 1997, y la duración media de oxigenoterapia fue más extensa en 2005 que en 1997 (Fig.2). Las tasas de oxígeno dependencia a las 36 semanas fueron mayores en 2005 que en cualquiera de los períodos anteriores (Tabla 1), pero la fuerza de la asociación fue mayor en la cohorte de 1997 (OR ajustado, 2.67; IC 95%, 1.60 a 4.46; P<0.001) que en comparación con la cohorte 1991-1992 (OR ajustado, 1.44; IC 95%, 0.85 a 2.42; P=0.18).

Tabla 1. Características perinatales y promedio de duración de la Ventilación y oxigenoterapia entre los niños que sobrevivieron a los 8 años en cada período.			
Variable	1991-1992 (N=225)	1997 (N= 151)	2005 (N= 170)
Características Perinatales			
<i>Corticoide prenatal</i> — no. (%)	160 (71)	134 (89)	145 (85)†
<i>Gestación múltiple</i> — no. (%)	73 (32)	30 (20)	37 (22)†
<i>Edad gestacional</i> — <i>sem completas</i>	25.9±1.1	25.6±1.2	25.8±1.2
<i>Peso al nacer</i> — g	891±176	824±177	867±195‡
<i>Masc</i> — no. (%)	113 (50)	82 (54)	86 (51)
<i>Peso al nacer</i> z score	-0.26±0.88	-0.53±0.83	-0.33±0.86‡
<i>Surfactante exógeno</i> — no. (%)	97 (43)	127 (84)	148 (87)†
<i>glucocorticoide postnatal</i> — no. (%)	91 (40)	70 (46)	39 (23)§
Duración de la ventilación asistida y oxigenoterapia – días			
Ventilación asistida			
<i>Mediana</i>	30	48	44†
<i>Rango Intercuartilar</i>	17-45	31-62	24.8-73†
<i>Promedio</i>	33.3±26.1	49.1±26.0	53.2±43.2†
Ventilación endotraqueal			
<i>Mediana</i>	21	19	10
<i>Rango Intercuartilar</i>	8-34	8-32	2.5-23.5
<i>Promedio</i>	24.4±22.8	23.1±21.0	19.9±28.6
CPAP nasal			
<i>Mediana</i>	5	24	31.5§
<i>Rango Intercuartilar</i>	0.5-12	14-36	16.8-42§
<i>Promedio</i>	8.9±11.7	26.0±15.3	33.3±26.0§
Oxígeno suplementario			
<i>Mediana</i>	42.5	45	53.5
<i>Rango Intercuartilar</i>	5-85	10.5-88	9.8-106
<i>Promedio</i>	70.2±64.8	65.1±48.0	75.1±68.0
<i>Dependencia al oxígeno sem 36</i> — no. (%)	104 (46)	65 (43)	96 (56)‡

Resultados a los 8 años

En las tres cohortes, la mayoría de los sobrevivientes fueron evaluados a los 8 años de edad. Los restantes fueron perdidos para el seguimiento o se negaron a la evaluación; datos de tres niños nacidos en 2005 no estaban disponibles, porque los niños estaban viviendo en otros estados o países al momento del estudio (Tabla S2 en el Apéndice Suplementario). Algunos de los niños evaluados a los 8 años no pudieron sobrellevar las pruebas de función pulmonar porque se encontraban con demasiados déficits para participar. La edad de la prueba de función pulmonar fue menor en la cohorte 2005 que en las cohortes anteriores. Las características perinatales entre los niños para los cuales no hubo datos de función pulmonar a los 8 años de edad fueron similares a las características perinatales de aquellos para quienes había datos de función pulmonar, pese a que en la cohorte 2005 hubo menos nacimientos múltiples y más niños que fueron tratados con glucocorticoides postnatales entre los niños que no proveyeron datos de función pulmonar que en aquellos que sí lo hicieron.

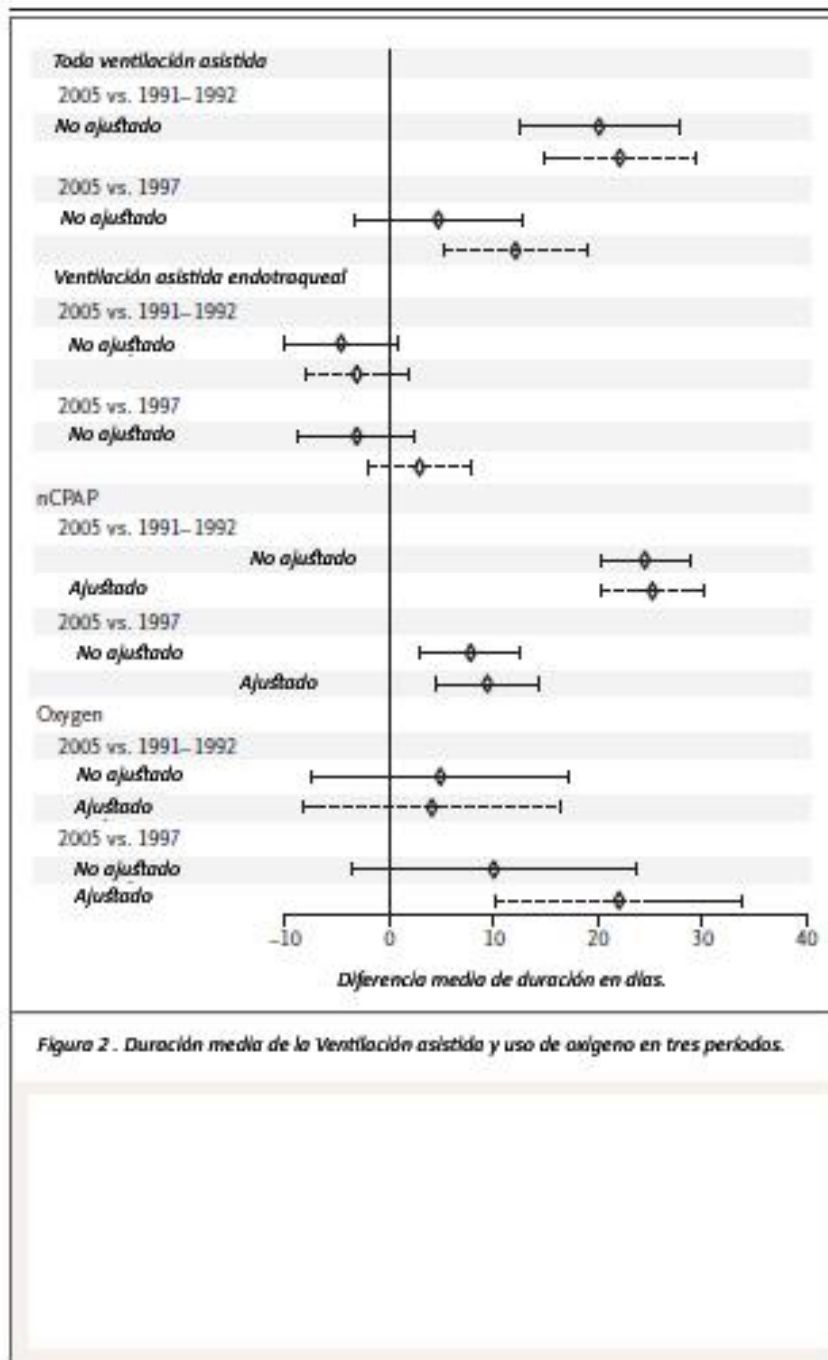


Figura 2 . Duración media de la Ventilación asistida y uso de oxígeno en tres períodos.

Los valores resumen de los flujos espiratorios crudos, escores z, y porcentajes de valores previstos se muestran en la Tabla 2. Las distribuciones de los scores z para participantes de cada grupo se muestran en la Figura S1 en el Apéndice Suplementario. La media de scores z para todas las variables relacionadas al flujo espiratorio fueron negativas en los tres períodos (Tabla 2). Este hallazgo significa que como grupo los niños tuvieron flujos espiratorios que fueron menores que los esperados. Pese a que la media de score z para FEV₁ a los 8 años mejoró entre 1991-1992 y 1997, el score cayó nuevamente en 2005 (Tabla 2). En el análisis no ajustado, los scores z para FEV₁: FVC fueron sustancialmente más bajos en 2005 que en 1997 (Fig. 3). Hubo sólo una escasa relación independiente sustancial entre los flujos espiratorios a los 8 años y las variables perinatales para la edad así como el score z para estatura a los 8 años (Tabla S3 en el Apéndice Suplementario). El

ajuste para todas las variables perinatales y para la edad y el score z para estatura al momento de la prueba tuvo poco efecto en las diferencias en las tasas de flujo entre los tres períodos y no alteró las conclusiones (Fig.3). Las tasas de sibilancias en los 12 meses precedentes a la evaluación de los 8 años fueron similares en las tres cohortes: 26% (48 de 182) en 1991-1992, 26% (29 de 112), y 23% (28 de 123) en 2005.

<i>Tabla 2. Flujo espiratorio a los 8 años en cada periodo</i>			
Variable	1991-1992 (N= 183)	1997 (N= 112)	2005 (N= 123)
FEV₁			
<i>valor bruto – litros</i>	1.44±0.27	1.43±0.30	1.25±0.28
<i>z score</i>	-1.01±1.11	-0.65±1.30	-1.19±1.17‡
<i>porcentaje de valor predictivo</i>	87.9±13.4	92.0±15.7	85.4±14.4‡
FVC			
<i>valor bruto – litros</i>	1.67±0.37	1.65±0.34	1.50±0.33
<i>z score</i>	-0.89±1.28	-0.47±1.26	-0.75±1.17
<i>porcentaje de valor predictivo</i>	89.6±14.9	94.4±14.9	91.0±14.2
FEV₁:FVC			
<i>valor bruto</i>	0.87±0.09	0.86±0.09	0.84±0.08
<i>z score</i>	-0.06±1.49	-0.30±1.33	-0.77±1.20‡
<i>porcentaje de valor predictivo</i>	98.3±10.0	96.8±10.1	93.4±9.2‡
	1991-1992 (N= 177)	1997 (N= 110)	2005 (N= 110)
FEF_{25-75%}			
<i>valor bruto -- litros/seg</i>	1.43±0.46	1.42±0.46	1.35±0.45
<i>z score</i>	-1.45±1.04	-1.30±1.06	-1.27±1.08
<i>porcentaje de valor predictivo</i>	69.2±21.6	72.2±21.9	72.3±23.4

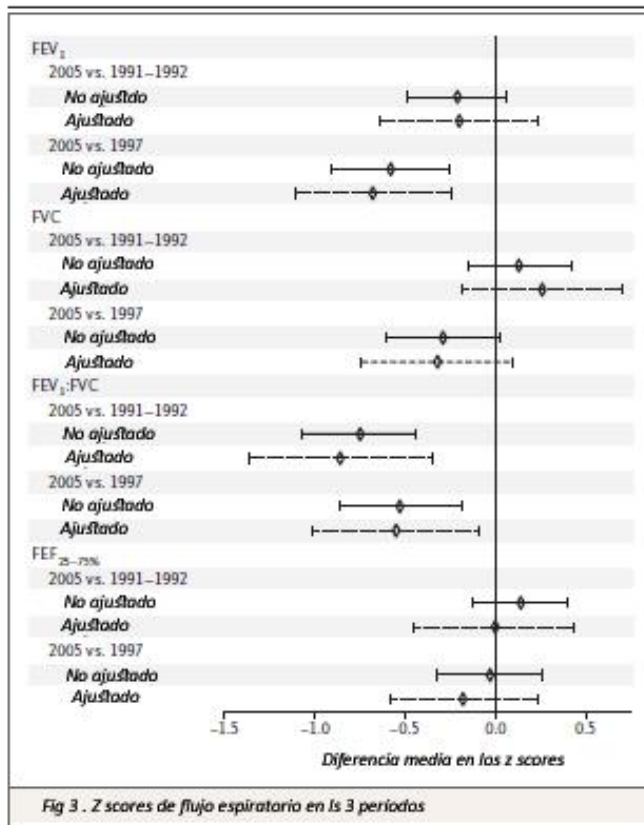


Fig 3 . Z scores de flujo espiratorio en ls 3 periodos

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de nuestro estudio de sobrevivientes al nacimiento extremadamente prematuro ocurrido durante tres períodos discretos son que la duración media de la ventilación asistida, particularmente CPAP nasal, aumentó sustancialmente a lo largo del tiempo pero no hubo mejoras paralelas a corto o largo plazo en la función pulmonar. En realidad, hubo tasas más altas de oxígeno dependencia a las 36 semanas de edad y mayor obstrucción al flujo aéreo a los 8 años de edad en el período más reciente que revisamos (2005). Estos hallazgos fueron en contra de nuestra hipótesis.

Numerosos estudios de la función pulmonar en cohortes de prematuros durante la infancia se encuentran disponibles para el período en que ya se contaba con disponibilidad de surfactante, y la mayoría reportan reducciones en el flujo aéreo con respecto a las expectativas o a los controles nacidos a término (11). Vollsaeter et al. (12) reportaron que entre niños de 11 años de edad en Noruega que nacieron antes de las 28 semanas de gestación o cuyo peso de nacimiento fue menor de 1000 gramos, las tasas de flujo espiratorio en 1999 y 2000 fueron más altas que las tasas de niños similares nacidos en 1991-1992. Igualmente, hemos reportado previamente que entre los niños de 8 años de edad que nacieron prematuramente en 1997 y cuya gestación duró menos de 28 semanas o cuyo peso de nacimiento fue inferior a 1000 gramos tuvieron flujos espiratorios más

altos que los niños de similares características nacidos en el estado de Victoria en 1991-1992. Sin embargo, los flujos espiratorios en el grupo pretérmino no mejoraron en relación a los valores medidos en controles (8).

Las mayores fortalezas del presente estudio incluyen el hecho de que estas cohortes fueron de la misma región geográfica, lo cual eliminó cambios en patrones de referencia entre eras como una posible fuente de diferencias entre períodos. Todos los infantes recibieron su cuidado intensivo en uno de las cuatro unidades neonatales a lo largo de todo el período, lo que permitió excelentes tasas de seguimiento (a lo largo de la escuela elemental) y de examen de las cohortes seriales cubriendo el período durante el cual el tratamiento con surfactante ha estado disponible para el uso clínico. Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. No todos los sobrevivientes en nuestras cohortes han podido realizar el test de función pulmonar, principalmente porque algunos niños tenían demasiada discapacidad para cumplir con los criterios del examen. Dados los estrictos criterios para obtener resultados aceptables sobre las pruebas de función pulmonar, hubiera sido casi imposible obtener datos de la función pulmonar en el 100% de cualquier cohorte infantil, mucho menos en una cohorte de niños extremadamente prematuros con proporción sustancial de sobrevivientes con déficits. Otra limitación es que nuestros resultados pueden no ser aplicables en países con diferentes características demográficas. Más aún, no tenemos datos sobre hospitalizaciones debidas a enfermedades respiratorias para todas las cohortes o sobre la necesidad de medicación. No obstante, las tasas de sibilancias fueron similares en los tres períodos.

Que significan los resultados de nuestro estudio? Quizás la presunción de que el CPAP nasal es menos invasivo y menos dañino para el pulmón que la ventilación endotraqueal fue incorrecta. Otra posibilidad es que el CPAP nasal esté siendo excesivamente utilizado. A lo largo del tiempo, el umbral para iniciar CPAP nasal ha descendido sustancialmente: es administrado a los infantes con signos mínimos de distress respiratorio después del nacimiento pese a que la condición de estos bebés podría haber mejorado sin él. CPAP nasal también es utilizado por períodos extensos 'para reducir la apnea de la prematuridad; el umbral de los médicos para tolerar la apnea probablemente ha disminuido a lo largo del tiempo, haciendo que algunos infantes reciban períodos prolongados de CPAP nasal.

El uso de glucocorticoides postnatales cayó a la mitad desde 1997 a 2005. Pese a que los glucocorticoides postnatales están asociados con resultados adversos en el neurodesarrollo a corto y largo plazo, también reducen la tasa de displasia broncopulmonar (13, 14). Más aún, si los glucocorticoides son administrados a infantes con alto riesgo para displasia broncopulmonar, pueden mejorar la posibilidad de sobrevivir sin parálisis cerebral (15). El ajuste por administración de glucocorticoides postnatales, junto con otras variables perinatales, aumentó las probabilidades de oxígeno dependencia a las 36 semanas en 2005 comparados con 1997, pese a que este aumento tuvo poco efecto en las estimaciones para diferencias en los flujos espiratorios entre períodos y no alteró ninguna de las conclusiones.

Especulamos que los tiempos prolongados de oximetría pueden ser en parte responsables por el aumento en la tasa de oxígeno dependencia observado en 2005 y que esta tendencia puede traducirse en peor función pulmonar cuando los niños alcanzan la edad escolar. Tenemos datos no publicados sobre la duración media de la oximetría durante las 6 primeras semanas de vida en infantes extremadamente prematuros asistidos en el Royal Women Hospital de Melbourne, donde en 1992 la duración media del monitoreo de oxígeno estaba restringida debido a la falta de

oxímetros pero fue ilimitada en 2002, pese al hecho de que muchos infantes respiraban aire ambiental desde el día 1 (Doyle LW, Fang AF: datos no publicados). El problema con el monitoreo continuo de la saturación de oxígeno en niños respirando aire ambiental es que la fracción de oxígeno inspirado sólo puede ser aumentada, no disminuida. La exposición a oxígeno adicional entre niños que no tienen enfermedad pulmonar sustancial puede causar toxicidad pulmonar por oxígeno, lo cual puede dificultar el crecimiento del pulmón. Especulamos que este escenario puede haber contribuido a la dependencia de oxígeno prolongada y peor función pulmonar a los 8 años de edad que observamos en el presente estudio.

Hoy día están disponibles varios tipos de asistencia ventilatoria no invasiva diferentes del CPAP nasal, incluyendo la cánula nasal de alto flujo, la ventilación con presión positiva intermitente nasal, y hasta ventilación nasal de alta frecuencia. Más aún, para infantes que están intubados, las variantes disponibles en flujo, presión, frecuencia, y comando del paciente (ejemplo, respuesta del respirador a los esfuerzos inspiratorios del infante) significan que son posibles muchas opciones diferentes para la ventilación asistida invasiva y no invasiva. Estudios recientes randomizados (16-18) que examinaron diferentes tipos de ventilación han reportado extensamente los resultados a corto plazo (ejemplo, oxígeno dependencia a las 36 semanas o falla para mantener la extubación por un corto período). Sin embargo, tales estudios no evaluaron la función pulmonar a largo plazo, con pocas excepciones (19, 20). En un reporte del United Kingdom Oscillation Group que incluyó niños entre 11 y 14 años de edad nacidos con menos de 29 semanas de gestación, aquellos asignados randomizadamente a la oscilación de alta frecuencia en el período de recién nacido tuvieron mejor función pulmonar que aquellos asignados a ventilación convencional (20), pese a que entre los 11 y 14 meses de edad la oscilación no parecía proveer ninguna ventaja aparente en cuanto a la función pulmonar (19). En nuestro presente estudio de sobrevivientes extremadamente prematuros, la provisión de ventilación oscilatoria de alta frecuencia a través de un tubo endotraqueal fue rara en 1991-1992, y fue poco común en los períodos posteriores, consumiendo sólo 3% y 5% de los recursos para ventilación asistida en 1997 y 2005, respectivamente.

Es importante notar que la función pulmonar anormal en la infancia es un portento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la adultez; más aún, los flujos espiratorios en la cohorte de 1991-1992 se deterioraron entre las edades de 8 y 18 años (21), sugiriendo que aquellos niños no son posibles de lograr el pico normal de función pulmonar esperado para la mitad de sus 20s. Si la función pulmonar de la cohorte más reciente, nacida en 2005, también se deteriora en la adolescencia de manera similar a la cohorte más temprana, estos niños serían aún más proclives que las cohortes anteriores a tener enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la adultez.

En conclusión, nuestros datos muestran que entre nuestros sobrevivientes prematuros más inmaduros, la función respiratoria a largo plazo no fue mejor entre aquellos nacidos en 2005 que en las cohortes nacidas en los 90s. Esta observación aplica pese al aumento de ventilación no invasiva en el cuidado intensivo neonatal de todos los días.

REFERENCIAS

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
2. Reynolds EO. Management of hyaline membrane disease. *Br Med Bull* 1975; 31: 18-24.
3. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454.

4. Soll RF. Surfactant treatment of the very preterm infant. *Biol Neonate* 1998; 74: Suppl 1: 35-42.
5. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
6. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the Global Lung Function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-43.
7. Doyle LW, Anderson P, Callanan C, et al. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991–1992. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 570-6.
8. Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, Doyle LW. Respiratory function at age 8-9 after extremely low birthweight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 449-55.
9. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
10. Cheong JLY, Anderson PJ, Burnett AC, et al. Changing neurodevelopment at 8 years of children born extremely preterm since the early 1990s. *Pediatrics* 2017; 139: e20164086.
11. Gibson AM, Doyle LW. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19: 105-11.
12. Vollsæter M, Skromme K, Satrell E, et al. Children born preterm at the turn of the millennium had better lung function than children born similarly preterm in the early 1990s. *PLoS One* 2015; 10(12): e0144243.
13. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD001146.
14. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD001145.
15. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014; 165: 1258-60.
16. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2013; 369: 1425-33.
17. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 369: 611-20.
18. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, et al. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med* 2016; 375: 1142-51.
19. Thomas MR, Rafferty GF, Limb ES, et al. Pulmonary function at follow-up of very preterm infants from the United Kingdom Oscillation Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 868-72.
20. Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, et al. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med* 2014; 370: 1121-30.
21. Doyle LW, Adams AM, Robertson C, et al. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/lowbirthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax* 2016 September 6 (Epub ahead of print).

ORIGINAL ARTICLE

Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years

Lex W. Doyle, M.D., Elizabeth Carse, M.D., Anne-Marie Adams, Ph.D.,
Sarith Ranganathan, Ph.D., Gillian Opie, M.B., B.S., and Jeanie L.Y. Cheong, M.D.,
for the Victorian Infant Collaborative Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Assisted ventilation for extremely preterm infants (<28 weeks of gestation) has become less invasive, but it is unclear whether such developments in care are associated with improvements in short-term or long-term lung function. We compared changes over time in the use of assisted ventilation and oxygen therapy during the newborn period and in lung function at 8 years of age in children whose birth was extremely premature.

METHODS

We conducted longitudinal follow-up of all survivors of extremely preterm birth who were born in Victoria, Australia, in three periods — the years 1991 and 1992 (225 infants), 1997 (151 infants), and 2005 (170 infants). Perinatal data were collected prospectively, including data on the duration and type of assisted ventilation provided, the duration of oxygen therapy, and oxygen requirements at 36 weeks of age. Expiratory airflow was measured at 8 years of age, and values were converted to z scores for age, height, ethnic group, and sex.

RESULTS

The duration of assisted ventilation rose substantially over time, with a large increase in the duration of nasal continuous positive airway pressure. Despite the increase in the use of less invasive ventilation over time, the duration of oxygen therapy and the rate of oxygen dependence at 36 weeks rose, and airflows at 8 years of age were worse in 2005 than in earlier periods. For instance, for 2005 versus 1991–1992, the mean difference in the z scores for the ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity was -0.75 (95% confidence interval [CI], -1.07 to -0.44 ; $P < 0.001$), and for 2005 versus 1997 the mean difference was -0.53 (95% CI, -0.86 to -0.19 ; $P = 0.002$).

CONCLUSIONS

Despite substantial increases in the use of less invasive ventilation after birth, there was no significant decline in oxygen dependence at 36 weeks and no significant improvement in lung function in childhood over time. (Funded by the National Health and Medical Research Council of Australia and the Victorian Government's Operational Infrastructure Support Program.)

From Neonatal Services, Royal Women's Hospital (L.W.D., J.L.Y.C.), the Departments of Obstetrics and Gynaecology (L.W.D., J.L.Y.C.) and Paediatrics (L.W.D., S.R.), University of Melbourne, Clinical Sciences (L.W.D., J.L.Y.C.) and Infection and Immunity (A.-M.A., S.R.), Murdoch Childrens Research Institute, Newborn Services, Monash Medical Centre (E.C.), Respiratory and Sleep Medicine, Royal Children's Hospital (A.-M.A., S.R.), and Neonatal Services, Mercy Hospital for Women (G.O.) — all in Melbourne, VIC, Australia. Address reprint requests to Dr. Doyle at Royal Women's Hospital, Parkville, VIC 3052, Australia, or at lwd@unimelb.edu.au.

*A complete list of members of the Victorian Infant Collaborative Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was updated on July 27, 2017, at NEJM.org.

N Engl J Med 2017;377:329-37.
DOI: 10.1056/NEJMoa1700827

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

RESPIRATORY PROBLEMS ARE COMMON after birth in extremely preterm infants (<28 weeks of gestation), and most of these infants require assisted ventilation until they are sufficiently mature and strong enough to breathe by themselves. However, immature lungs are not meant to be exposed to higher concentrations of oxygen than the very low levels provided in the uterus or to the airway pressure that is provided by ventilators to assist breathing. Such exposure can injure the lungs, and injury may arrest pulmonary development.¹ Some extremely preterm infants become oxygen dependent for many weeks and are subsequently subject to the development of bronchopulmonary dysplasia.¹

Assisted ventilation has changed substantially since the 1970s, when ventilation delivered through an endotracheal tube predominated.² Less invasive forms of ventilation, including nasal continuous positive airway pressure (CPAP), have evolved over time and in some medical centers have become the most common means of assisting ventilation after birth. Less invasive ventilation is considered to be “gentler” — easier on the lungs — and therefore potentially less injurious. The introduction of antenatal glucocorticoids³ in the 1970s and exogenous surfactant⁴ in 1991 has also modified the risk of postnatal lung disease, and fewer infants now have the severe atelectasis caused by a lack of surfactant.

Although assisted ventilation has become less invasive during the past 25 years, it is unclear whether assisted ventilation has been associated with improvements in short-term or long-term respiratory function. The aim of our study was to compare changes in assisted ventilation and oxygen therapy administered during the newborn period and in lung function at 8 years of age in children in Victoria, Australia, whose birth was extremely premature over three distinct periods, all of which followed the introduction of exogenous surfactant into clinical practice. We hypothesized that respiratory outcomes would have improved over time, with less oxygen dependence and improved lung function at 8 years of age.

METHODS

STUDY POPULATION AND OVERSIGHT

Perinatal care in the state of Victoria has been centralized since the 1970s. There have been only

four neonatal intensive care units in the state since that time. These neonatal units have collaborated with governmental data-collection agencies and the statewide transport service since the late 1970s to obtain population-based data on long-term outcomes for discrete cohorts of the smallest and most immature surviving infants in the state. Initially, data were collected only for infants with a birth weight of less than 1000 g; from the 1990s onward, data were collected for these infants as well as those born at less than 28 weeks of gestation. Data on all births (including home births, which are rare) are recorded.

All extremely preterm surviving infants born in Victoria in three periods (1991–1992, 1997, and 2005) were recruited at birth and followed longitudinally. Perinatal data, including data on the duration of assisted ventilation of all types and subtypes (intermittent positive-pressure ventilation and high-frequency oscillatory ventilation, both delivered through an endotracheal tube, and nasal CPAP), were collected prospectively. In the periods studied, high-flow oxygen therapy delivered by nasal cannula was not used. Oxygen dependence at 36 weeks of age was documented.

All aspects of the study were approved by the Human Research Ethics Committees at the Royal Women’s Hospital, Mercy Hospital for Women, Monash Medical Centre, and the Royal Children’s Hospital, Melbourne. Parents provided written informed consent for the participation of children in the 2005 cohort; follow-up assessments for the earlier cohorts were considered to involve routine clinical care. The first author designed the study, gathered and analyzed the data, vouches for the data and the analysis, wrote the article, and made the decision to submit the manuscript for publication. The funders of the study had no role in its design, in the collection, analysis, or interpretation of data, in the writing of the report, or in the decision to submit the manuscript for publication.

STUDIES OF RESPIRATORY FUNCTION

Respiratory function was measured in accredited respiratory-function laboratories in children approximately 8 years of age, with correction for preterm birth; most children from all periods were assessed in the Department of Respiratory Medicine at the Royal Children’s Hospital in Melbourne, but some were assessed at Monash Medi-

cal Centre (all periods) or at the Austin Hospital (2005 cohort only) in Melbourne. Spirometry was performed in accordance with guidelines from the American Thoracic Society⁵ by respiratory scientists who were unaware of the clinical details regarding the participants. Maximum expiratory flow–volume curves were recorded with the child sitting in a body plethysmograph, with the door open. Flow was measured with a pneumotachograph as volume per unit time, and volume was obtained by calculating the area under the curve of the flow-versus-time relationship. Variables reflecting airflow included the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), and forced expiratory flow from 25 to 75% of vital capacity (FEF_{25–75%}). Results at body temperature and pressure saturated with water vapor were expressed as z scores and as percent of predicted value for height, sex, ethnic group, and age.⁶ Data on respiratory function at 8 years of age have been reported previously for the 1991–1992 cohort⁷ and the 1997 cohort,⁸ not only for children born at less than 28 weeks of gestation but also for those who weighed less than 1000 g at birth. No data on the respiratory function of the 2005 cohort have been reported previously. Parents also completed a questionnaire on the respiratory health of their child.⁹

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed with the use of Stata software, version 14.1 (StataCorp). Data were compared between periods by means of linear and logistic regression and were fitted with the use of generalized estimating equations, with robust error estimates used to account for clustering within multiple births. The major interest was in comparing the outcomes for the latest cohort (2005) with each of the preceding cohorts (1991–1992 and 1997). Differences between periods were first calculated without adjustment and were then calculated with adjustment for perinatal variables, including use of antenatal glucocorticoids, multiple births, gestational age, sex, the z score for birth weight, and the use of exogenous surfactant and postnatal glucocorticoids for the treatment or prevention of lung injury. For the data on lung function, we also adjusted for age and the z score for height when the children were tested at 8 years of age. Mean differences or odds ratios and 95% confidence intervals were calculated, where appropriate.

RESULTS

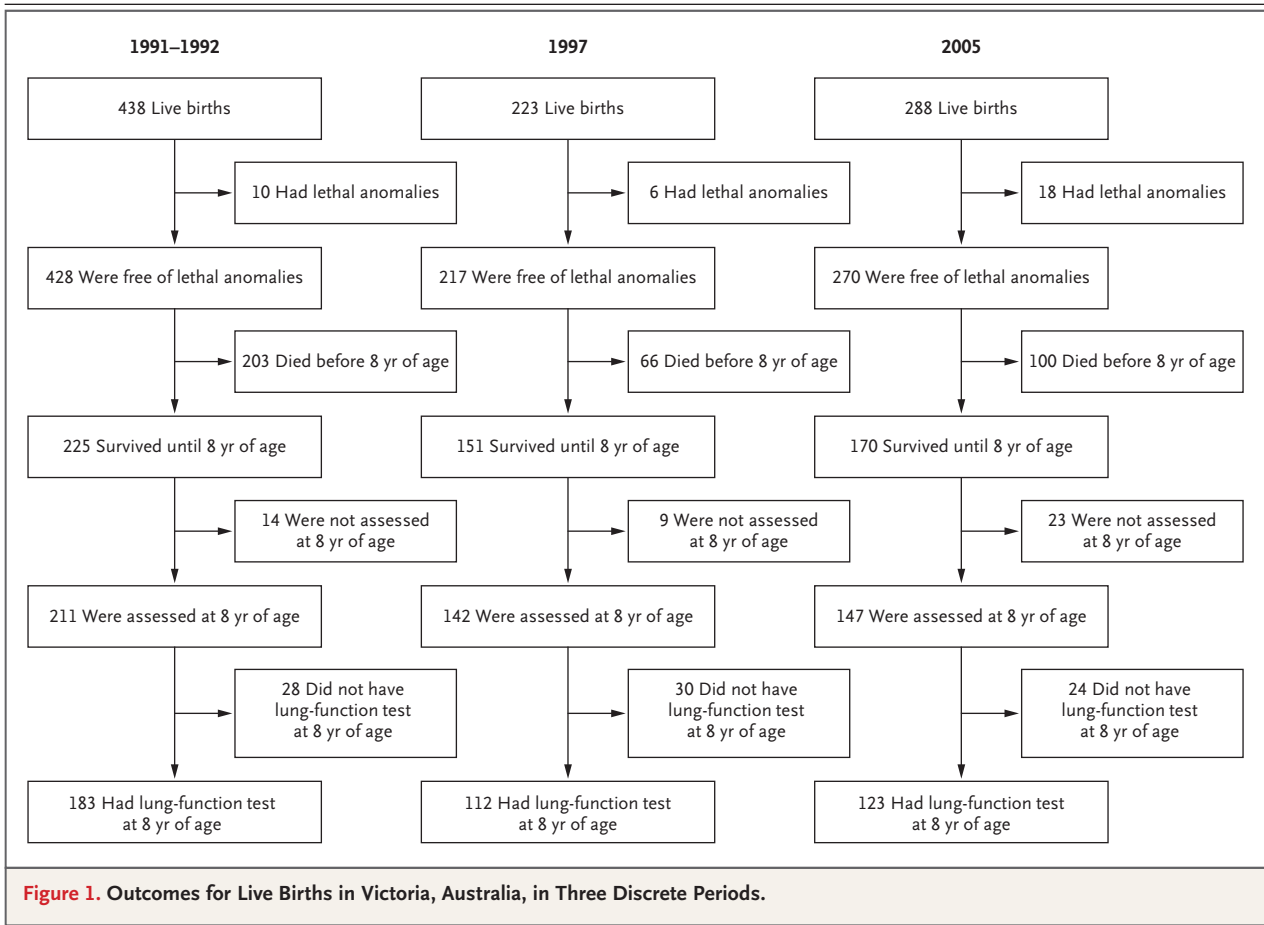
OUTCOMES AND SURVIVAL RATES

The flow chart in Figure 1 outlines the outcomes for all live births with a gestational age of 22 through 27 weeks in the state of Victoria in three discrete periods: 1991–1992, 1997, and 2005. The number of infants who underwent lung-function testing is also shown. The survival rates to 8 years of age for infants born free of lethal anomalies between 22 and 27 completed weeks were as follows: 53% (225 of 428) for the 1991–1992 group, 70% (151 of 217) for the 1997 group, and 63% (170 of 270) for the 2005 group.¹⁰

PERINATAL CHARACTERISTICS AND USE OF VENTILATION RESOURCES

Among survivors, rates of treatment with antenatal glucocorticoids and exogenous surfactant increased over time, but postnatal glucocorticoids were prescribed less frequently in 2005 than in either of the earlier periods (Table 1). Other perinatal characteristics were similar among the three periods, with the following exceptions: there were fewer multiple births in 2005 than in 1991–1992, and birth weight and the z scores for birth weight were lower in 1997 than in 2005. The mean durations of all assisted ventilation rose substantially over time, primarily because of a large increase in the mean duration of nasal CPAP given the declining duration of endotracheal ventilation.

On univariate analysis, the mean durations of assisted ventilation and nasal CPAP alone were substantially higher in 2005 than in 1991–1992, whereas only the mean duration of nasal CPAP was higher in 2005 than in 1997 (Fig. 2). The mean durations of assisted ventilation, endotracheal ventilation, and nasal CPAP fell and the rate of oxygen dependence at 36 weeks declined with increasing gestational age, whereas the mean durations of all these interventions and the rate of oxygen dependence were higher among infants treated with postnatal glucocorticoids (Table S1 in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org). The mean durations of assisted ventilation and endotracheal ventilation declined with increasing z score for birth weight. The mean duration of endotracheal ventilation was longer in male children, and the mean duration of oxygen therapy was longer in children who received surfactant treatment (Ta-



ble S1 in the Supplementary Appendix). When adjusted for all perinatal variables listed in Table S1, the mean durations of assisted ventilation and nasal CPAP were substantially higher in 2005 than in either 1991-1992 or 1997, and the mean duration of oxygen therapy was higher in 2005 than in 1997 (Fig. 2). Rates of oxygen dependence at 36 weeks were higher in 2005 than in either of the earlier periods (Table 1), but the strength of the association was greater in the comparison with the 1997 cohort (adjusted odds ratio, 2.67; 95% confidence interval [CI], 1.60 to 4.46; $P < 0.001$) than in the comparison with the 1991-1992 cohort (adjusted odds ratio, 1.44; 95% CI, 0.85 to 2.42; $P = 0.18$).

OUTCOMES AT 8 YEARS

In all three cohorts, most survivors were assessed at 8 years of age. The remainder were either lost to follow-up or declined assessment; data from three children born in 2005 were unavailable, because the children were living in other states

or countries at the time of the study (Table S2 in the Supplementary Appendix). Some of the children assessed at 8 years of age were unable to have lung-function tests because they were too disabled to participate. The age at lung-function testing was lower in the 2005 cohort than in the earlier cohorts. The perinatal characteristics among the children for whom there were no lung-function data at 8 years of age were similar to the perinatal characteristics of those for whom there were lung-function data, although in the 2005 cohort there were fewer multiple births and more children who had been treated with postnatal glucocorticoids among the children who did not provide lung-function data than among those who did.

Summary values for raw expiratory flows, z scores, and percentages of predicted values are shown in Table 2. The distributions of z scores for participants in each group are shown in Figure S1 in the Supplementary Appendix. The mean z scores for all variables related to expiratory

Table 1. Perinatal Characteristics and Mean Duration of Assisted Ventilation and Oxygen Therapy among Children Who Survived to 8 Years of Age in Each Period.*

Variable	1991–1992 (N=225)	1997 (N=151)	2005 (N=170)
Perinatal characteristic			
Antenatal glucocorticoids — no. (%)	160 (71)	134 (89)	145 (85)†
Multiple pregnancy — no. (%)	73 (32)	30 (20)	37 (22)†
Gestational age — wk completed	25.9±1.1	25.6±1.2	25.8±1.2
Birth weight — g	891±176	824±177	867±195‡
Male — no. (%)	113 (50)	82 (54)	86 (51)
Birth-weight z score	-0.26±0.88	-0.53±0.83	-0.33±0.86‡
Exogenous surfactant — no. (%)	97 (43)	127 (84)	148 (87)†
Postnatal glucocorticoids — no. (%)	91 (40)	70 (46)	39 (23)§
Duration of assisted ventilation or oxygen therapy — days			
Assisted ventilation			
Median	30	48	44†
Interquartile range	17–45	31–62	24.8–73†
Mean	33.3±26.1	49.1±26.0	53.2±43.2†
Endotracheal ventilation			
Median	21	19	10
Interquartile range	8–34	8–32	2.5–23.5
Mean	24.4±22.8	23.1±21.0	19.9±28.6
Nasal CPAP			
Median	5	24	31.5§
Interquartile range	0.5–12	14–36	16.8–42§
Mean	8.9±11.7	26.0±15.3	33.3±26.0§
Supplemental oxygen			
Median	42.5	45	53.5
Interquartile range	5–85	10.5–88	9.8–106
Mean	70.2±64.8	65.1±48.0	75.1±68.0
Oxygen dependence at 36 wk — no. (%)	104 (46)	65 (43)	96 (56)‡

* Plus–minus values are means ±SD. Assisted ventilation includes endotracheal ventilation and nasal continuous positive airway pressure (CPAP).

† P<0.05 for the comparison of the 2005 cohort with the cohort from 1991–1992.

‡ P<0.05 for the comparison of the 2005 cohort with 1997 cohort.

§ P<0.05 for the comparison of the 2005 cohort with the cohorts from both 1991–1992 and 1997.

flow were negative in all three periods (Table 2). This finding means that as a group the children had expiratory flows that were lower than expected. Although the mean z score for FEV₁ at 8 years improved between 1991–1992 and 1997, the score deteriorated again in 2005 (Table 2). In unadjusted analyses, z scores for FEV₁:FVC were substantially lower in 2005 than in 1991–1992, whereas z scores for both FEV₁ and FEV₁:FVC were lower in 2005 than in 1997 (Fig. 3). There were only a

few substantial independent relationships between expiratory flows at 8 years and either perinatal variables for age or the z score for height at 8 years (Table S3 in the Supplementary Appendix). Adjustment for all perinatal variables and for age and the z score for height at the time of testing had little effect on the differences in flow rates among the three periods and altered no conclusions (Fig. 3). Rates of wheezing in the 12 months preceding the 8-year assessment were

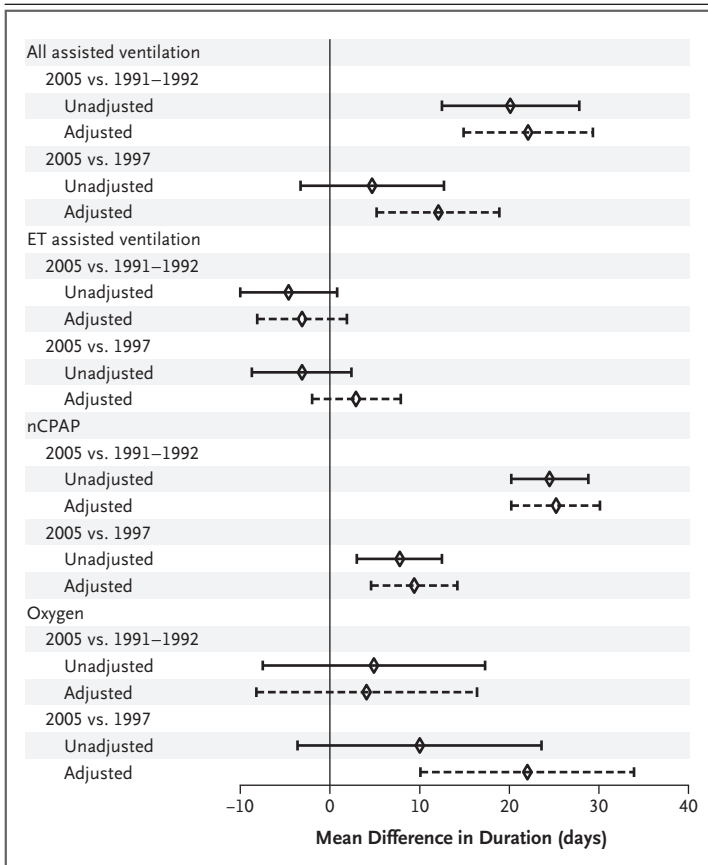


Figure 2. Mean Duration of Assisted Ventilation and Oxygen Use in Three Discrete Periods.

The mean differences in the duration of assisted ventilation of different types and of oxygen use in 2005 are shown in comparison with the same data for 1991–1992 and for 1997. The data shown are mean differences and 95% confidence intervals, both unadjusted and adjusted for perinatal variables. Values to the right of the vertical line indicate that mean duration was longer in 2005 than in the earlier periods. AV denotes assisted ventilation, ET endotracheal tube, and nCPAP nasal continuous positive airway pressure.

similar in all three cohorts: 26% (48 of 182) in 1991–1992, 26% (29 of 112) in 1997, and 23% (28 of 123) in 2005.

DISCUSSION

The major findings in our study of survivors of extremely preterm birth that occurred during three discrete periods are that the mean duration of assisted ventilation, particularly nasal CPAP, increased substantially over time but that there were no parallel short-term or long-term improvements in respiratory function. Indeed, there were higher rates of oxygen dependence at 36 weeks of age

and more airflow obstruction at 8 years of age in the most recent period we reviewed (2005). These findings were contrary to our hypothesis.

Numerous studies of the lung function of preterm cohorts during childhood are available for the period in which surfactant has been available, and most report reductions in airflow relative to expectations or to controls born at full term.¹¹ Vollsæter et al.¹² reported that among children 11 years of age in Norway who were born before 28 weeks of gestation or whose birth weight was less than 1000 g, expiratory flow rates in 1999 and 2000 were higher than the rates in such children born in 1991–1992. Similarly, we previously reported that among children 8 years of age who were born preterm in 1997 and whose gestation was less than 28 weeks or whose birth weight was less than 1000 g had higher expiratory flows than similar children born in the state of Victoria in 1991–1992. However, the expiratory flows in the preterm group did not improve relative to the values measured in controls.⁸

The major strengths of the present study include the fact that the cohorts were from the same geographic region, which eliminated changes in referral patterns between eras as a possible source for differences between eras. All infants received their intensive care in one of only four neonatal units over the entire period, which allowed for excellent follow-up rates (through elementary school) and for the examination of serial cohorts covering the period during which surfactant treatment has been available for clinical use. Our study has certain limitations. Not all survivors in our cohorts have been able to undergo lung-function testing, primarily because some children were too disabled to meet the criteria for testing. Given the strict criteria for obtaining acceptable results on lung-function tests, it would have been almost impossible to obtain lung-function data on 100% of any childhood cohort, much less an extremely preterm cohort with a substantial proportion of disabled survivors. Another limitation is that our results may not apply to patients in countries with different demographic characteristics. Furthermore, we do not have data on hospitalizations for respiratory illnesses for all cohorts or on the need for medications. However, rates of wheezing were similar in all three periods.

What do the results of our study mean? Perhaps the assumption that nasal CPAP is less in-

Table 2. Expiratory Flows at 8 Years of Age in Each Period.*

Variable	1991–1992 (N=183)	1997 (N=112)	2005 (N=123)
FEV₁			
Raw value — liters	1.44±0.27	1.43±0.30	1.25±0.28
z score	-1.01±1.11	-0.65±1.30	-1.19±1.17†
Percent of predicted value	87.9±13.4	92.0±15.7	85.4±14.4†
FVC			
Raw value — liters	1.67±0.37	1.65±0.34	1.50±0.33
z score	-0.89±1.28	-0.47±1.26	-0.75±1.17
Percent of predicted value	89.6±14.9	94.4±14.9	91.0±14.2
FEV₁:FVC			
Raw value	0.87±0.09	0.86±0.09	0.84±0.08
z score	-0.06±1.49	-0.30±1.33	-0.77±1.20‡
Percent of predicted value	98.3±10.0	96.8±10.1	93.4±9.2‡
FEF_{25–75%}			
Raw value — liters/sec	1.43±0.46	1.42±0.46	1.35±0.45
z score	-1.45±1.04	-1.30±1.06	-1.27±1.08
Percent of predicted value	69.2±21.6	72.2±21.9	72.3±23.4

* Plus–minus values are means ±SD. Expiratory flows are presented as raw values and expressed as z scores and as a percentage of the predicted value for age, height, sex, and ethnic group. Absolute values (in liters, percentages, or liters per second) have not been compared across periods because these values cannot be interpreted without knowledge of the age, height, sex, or ethnic group of the participants contributing the data. FEF_{25–75%} denotes forced expiratory flow from 25% to 75% of vital capacity, FEV₁ forced expiratory volume in 1 second, and FVC forced vital capacity.

† P<0.05 for the comparison of the 2005 cohort with the 1997 cohort.

‡ P<0.05 for the comparison of the 2005 cohort with both the 1991–1992 cohort and the 1997 cohort.

vative and less injurious to the lung than endotracheal ventilation was incorrect. Another possibility is that nasal CPAP is being overused. Over time, the threshold for commencing nasal CPAP has decreased substantially: it is administered to infants with minimal signs of respiratory distress after birth even though the condition of many of these infants might have improved without it. Nasal CPAP is also used for extensive periods to reduce the apnea of prematurity; physicians' threshold for tolerating apnea has probably decreased over time, making some infants subject to prolonged periods of nasal CPAP.

There was a halving of the use of postnatal glucocorticoids from 1997 to 2005. Although postnatal glucocorticoids are associated with adverse short-term and long-term neurodevelopmental outcomes, they also reduce the rate of bronchopulmonary dysplasia.^{13,14} Moreover, if glucocorticoids are given to infants at high risk for broncho-

pulmonary dysplasia, they may improve the likelihood of survival free from cerebral palsy.¹⁵ Adjustment for the administration of postnatal glucocorticoids, along with other perinatal variables, increased the odds of oxygen dependence at 36 weeks in 2005 as compared with 1997, although this increase had little effect on the point estimates for differences in expiratory flows between periods and did not alter any conclusions.

We speculate that prolonged periods of oximetry may be partly responsible for the increasing rate of oxygen dependence observed in 2005 and that this trend may translate into worse lung function when children reach the age at which they will attend school. We have unpublished data on the mean duration of oximetry over the first 6 weeks of life in extremely preterm infants cared for at the Royal Women's Hospital in Melbourne, where in 1992 the mean duration of oxygen monitoring was restricted owing to the lack

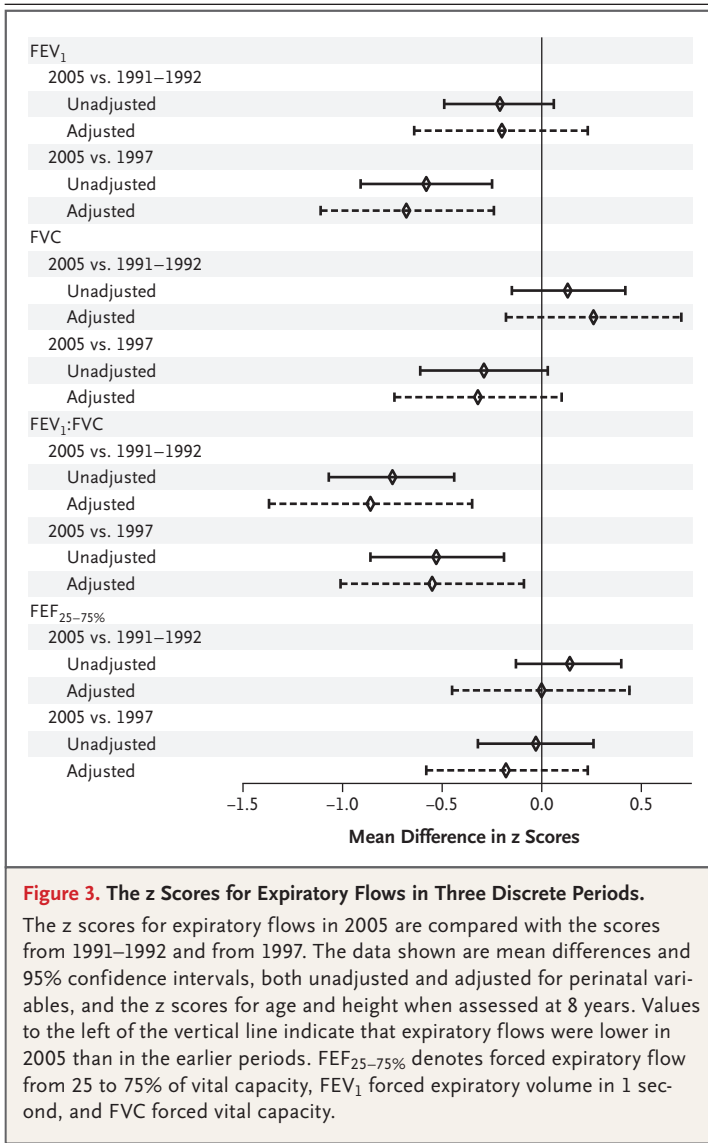


Figure 3. The z Scores for Expiratory Flows in Three Discrete Periods.

The z scores for expiratory flows in 2005 are compared with the scores from 1991–1992 and from 1997. The data shown are mean differences and 95% confidence intervals, both unadjusted and adjusted for perinatal variables, and the z scores for age and height when assessed at 8 years. Values to the left of the vertical line indicate that expiratory flows were lower in 2005 than in the earlier periods. FEF_{25–75%} denotes forced expiratory flow from 25 to 75% of vital capacity, FEV₁ forced expiratory volume in 1 second, and FVC forced vital capacity.

of oximeters but was unlimited by 2002, despite the fact that most infants were breathing ambient air from day 1 (Doyle LW, Fang AF: unpublished data). The problem with the continuous monitoring of oxygen saturation in infants breathing ambient air is that the fraction of inspired oxygen can only be increased, not decreased. Exposure to additional oxygen among infants who do not have substantial lung disease may cause pulmonary oxygen toxicity, which may impair lung growth. We speculate that such a scenario may have contributed to the prolonged oxygen dependence and worse lung function at 8 years of age that we observed in the current study.

Today several types of noninvasive assisted

ventilation other than nasal CPAP are available, including high-flow nasal cannulae, nasal intermittent positive-pressure ventilation, and even nasal high-frequency ventilation. Moreover, for infants who are intubated, the available variations in flow, pressure, rate, and patient triggering (i.e., response of a ventilator to an infant's inspiratory efforts) mean that many different options for invasive and noninvasive assisted ventilation are possible. Recent randomized trials^{16–18} that examined different types of ventilation have largely reported short-term outcomes (e.g., oxygen dependence at 36 weeks or failure to maintain extubation for a short period). However, such studies have not evaluated long-term lung function, with a few exceptions.^{19,20} In a report from the United Kingdom Oscillation Study Group involving children between 11 and 14 years of age who were born at less than 29 weeks of gestation, those randomly assigned to high-frequency oscillation in the newborn period had better lung function than those assigned to conventional ventilation,²⁰ although between 11 and 14 months of age oscillation provided no apparent advantage with regard to lung function.¹⁹ In our present study of extremely preterm survivors, the provision of high-frequency oscillatory ventilation through an endotracheal tube was rare in 1991–1992, and it was uncommon in the later periods, consuming only 3% and 5% of the resources used for assisted ventilation in 1997 and 2005, respectively.

It is important to note that abnormal lung function in childhood is a portent of chronic obstructive lung disease in adulthood; indeed, expiratory flows in the 1991–1992 cohort deteriorated between the ages of 8 and 18 years,²¹ suggesting that those children are unlikely to achieve the normal peak lung function expected by their mid-20s. If the lung function of the most recent cohort, born in 2005, also deteriorates in adolescence in a way that is similar to the earlier cohort, these children would be even more likely than earlier cohorts to have chronic obstructive lung disease as adults.

In conclusion, our data show that among our most immature newborn survivors, long-term respiratory function was no better among those born in 2005 than in the cohorts born in the 1990s. This observation applies despite the increased use of noninvasive ventilation in everyday neonatal intensive care.

Supported by grants from the National Health and Medical Research Council of Australia (Centre of Clinical Research Excellence, 546519, and Centre of Research Excellence, 1060733, to Drs. Doyle and Cheong, and Early Career Fellowship, 1053787,

to Dr. Cheong), and the Victorian Government's Operational Infrastructure Support Program.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

REFERENCES

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
2. Reynolds EO. Management of hyaline membrane disease. *Br Med Bull* 1975;31:18-24.
3. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004454.
4. Soll RF. Surfactant treatment of the very preterm infant. *Biol Neonate* 1998; 74:Suppl 1:35-42.
5. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
6. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the Global Lung Function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
7. Doyle LW, Anderson P, Callanan C, et al. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:570-6.
8. Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, Doyle LW. Respiratory function at age 8-9 after extremely low birthweight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:449-55.
9. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
10. Cheong JLY, Anderson PJ, Burnett AC, et al. Changing neurodevelopment at 8 years of children born extremely preterm since the early 1990s. *Pediatrics* 2017;139: e20164086.
11. Gibson AM, Doyle LW. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19:105-11.
12. Vollsæter M, Skromme K, Satrell E, et al. Children born preterm at the turn of the millennium had better lung function than children born similarly preterm in the early 1990s. *PLoS One* 2015;10(12): e0144243.
13. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001146.
14. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001145.
15. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014;165:1258-60.
16. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2013;369:1425-33.
17. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 369:611-20.
18. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, et al. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med* 2016;375:1142-51.
19. Thomas MR, Rafferty GF, Limb ES, et al. Pulmonary function at follow-up of very preterm infants from the United Kingdom Oscillation Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:868-72.
20. Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, et al. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med* 2014;370:1121-30.
21. Doyle LW, Adams AM, Robertson C, et al. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era. *Thorax* 2016 September 6 (Epub ahead of print).

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

CLINICAL TRIAL REGISTRATION

The *Journal* requires investigators to register their clinical trials in a public trials registry. The members of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) will consider most reports of clinical trials for publication only if the trials have been registered. Current information on requirements and appropriate registries is available at www.icmje.org/faq_clinical.html.