

- **PROTOCOLO DEL PREMATURO PEQUEÑO:  
Efectos a corto y largo plazo en el Neurodesarrollo**

- Antonio Salvadó G.-USS -2024



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Early Human Development

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/earlhumdev](http://www.elsevier.com/locate/earlhumdev)



### Effects of a small-baby protocol on early and long-term outcomes in extremely preterm infants: A quality improvement study

Sage N. Saxton<sup>a</sup>, John Evered<sup>b,\*</sup>, Karlee McCoy<sup>c</sup>, Kristi Atkins<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

<sup>b</sup> Northwest Newborn Associates and Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

<sup>c</sup> Denver Health, Denver, CO, USA



# INTRODUCCION

- Los niños prematuros extremos ( $\leq 28$  semanas EG) siguen siendo vulnerables a malos resultados.
- En todo el mundo, la sobrevida del prematuro pequeño ha aumentado en los últimos diez años, pero en las Redes de Investigación Neonatal que cubren 2013-2018, el 21,2 % de los sobrevivientes todavía tenían deterioro severo del desarrollo neurológico (NDI).
- Para los más pequeños, los resultados neurológicos son aún peores. En un estudio sueco de 2022 sobre una cohorte de 383 recién nacidos con  $<24$  semanas de gestación, el 75 % tenía retraso del neurodesarrollo, incluyendo el 40 % con retraso cognitivo y el 24 % con autismo

# Introducción

- Un número creciente de proyectos evalúan estrategias, a veces denominadas “paquetes de neuroprotección” o “protocolos para bebés pequeños” (SBP –Small baby Protocol), que combinan variados elementos de atención en un paquete, ya sea en estudios nacionales e internacionales hasta estudios de mejora de calidad de un solo centro.
- Algunos Protocolos SBP solo recomiendan cuatro o cinco medidas y otros más de cincuenta. Algunos proyectos multicéntricos ofrecen la oportunidad de elegir de un menú basado en las opciones que podrían adaptarse mejor a una UCIN determinada

# Métodos

- Este estudio investigó los resultados tempranos y a largo plazo de un grupo prospectivo de Prematuros extremos admitidos en una única UCIN y tratados utilizando un SBP que combinaba **pautas de manejo médico con controles ambientales**. El SBP comenzó en el momento del parto y continuó durante las primeras 72 h de vida. El objetivo de este proyecto de mejora de la calidad fue ver si un protocolo basado en la evidencia podría reducir la HiC grave, la mortalidad, y las morbilidades asociadas

# Métodos

- **Métodos:** Este estudio evaluó si **los PreT extremos tratados con un Protocolo de Niño Pequeño (SBP)** tendrían mejores resultados en comparación con un grupo de **control histórico** (HC). El estudio comparó un grupo niños PreT de entre 23 a 28 semanas (2006-2007), con un grupo similar de SBP (2007-2008). Los sobrevivientes fueron seguidos hasta los 13 años de vida. El protocolo SBP enfatizó los esteroides prenatales, el pinzamiento tardío del cordón umbilical, el minimalismo respiratorio y hemodinámico, la profilaxis con indometacina, cafeína empírica temprana y control del sonido y la luz.

# Métodos

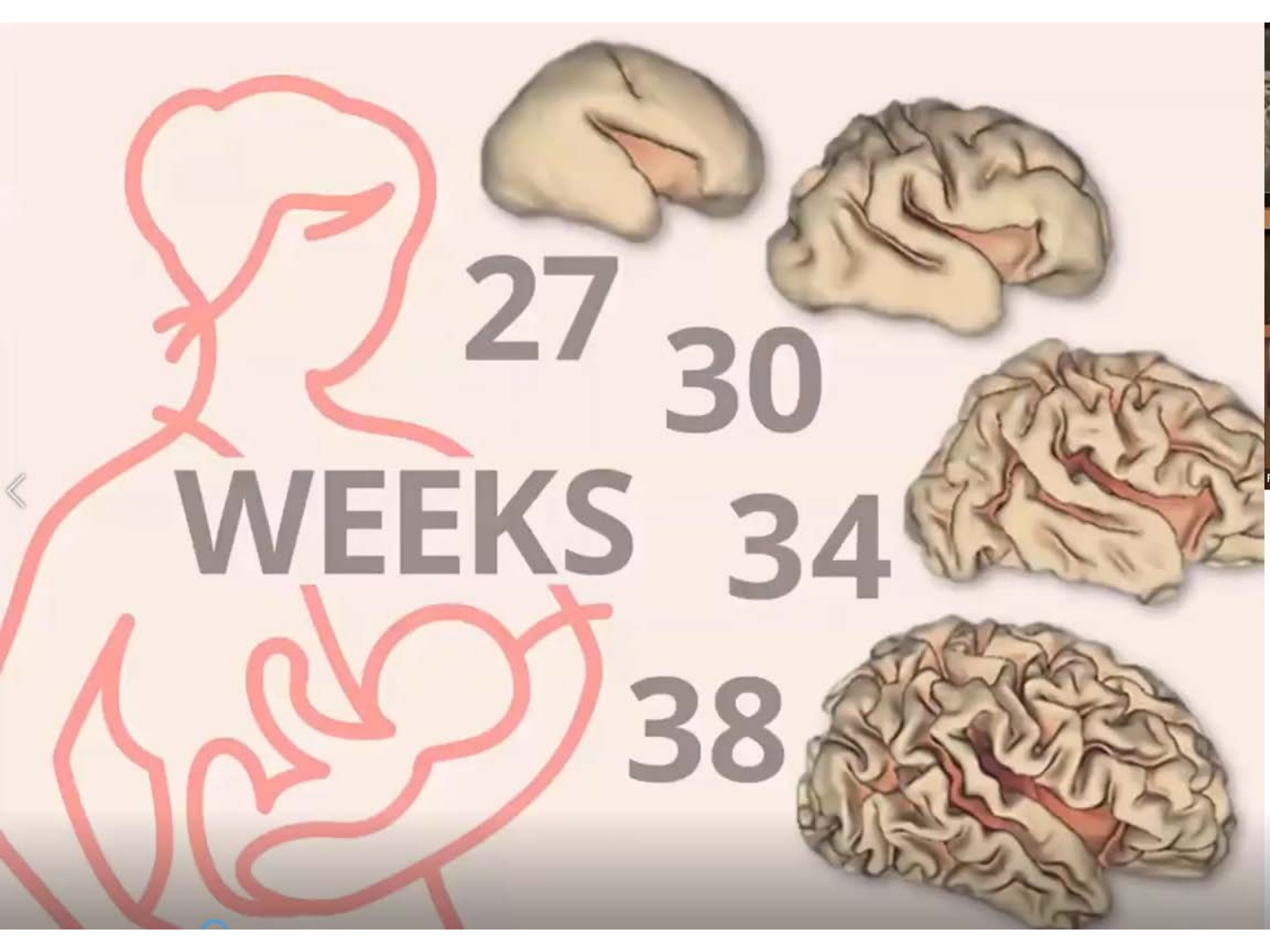
- El estudio se realizó en dos etapas. La fase uno del estudio evaluó los resultados al alta de la UCIN.
- El resultado primario de la Fase Uno del estudio fue HIV-Leucomalacia PV grave como se ve en la ecografía cerebral.
- La fase Dos del estudio evaluó los resultados médicos y de desarrollo de cada grupo entre 10 y 13 años de edad. El resultado primario fue la **sobrevida sin daño neurológico**

# Métodos

- Todos los niños eran Rn nacidos entre las 23 0/7 y 28 0/7 semanas de edad gestacional (EG), nacidos en el centro de estudio. El Comité de Ética Institucional aprobó este proyecto. Se concedió un consentimiento para reunir datos anónimos de registros médicos.
- Antes de recopilar información directamente de los padres en la Fase Dos del estudio, se obtuvo consentimiento legal por escrito de un padre o tutor legal.



- Los Niños del grupo de Protocolo(SBP) fueron ingresados a la UCIN entre Septiembre de 2007 y diciembre de 2008. Se comparan los resultados del **grupo de SBP** con los de una **cohorte histórica (HC)** de niños comparables ingresados en la misma UCIN.
- Los niños en el grupo HC nacieron entre enero de 2006 y agosto de 2007. Se excluyó a malformados y niños de edades fuera de los rangos preestablecidos y también a niños que fallecieron antes de las 72 hrs.
- Las cohortes y exclusiones se muestran en la Tabla 1



27

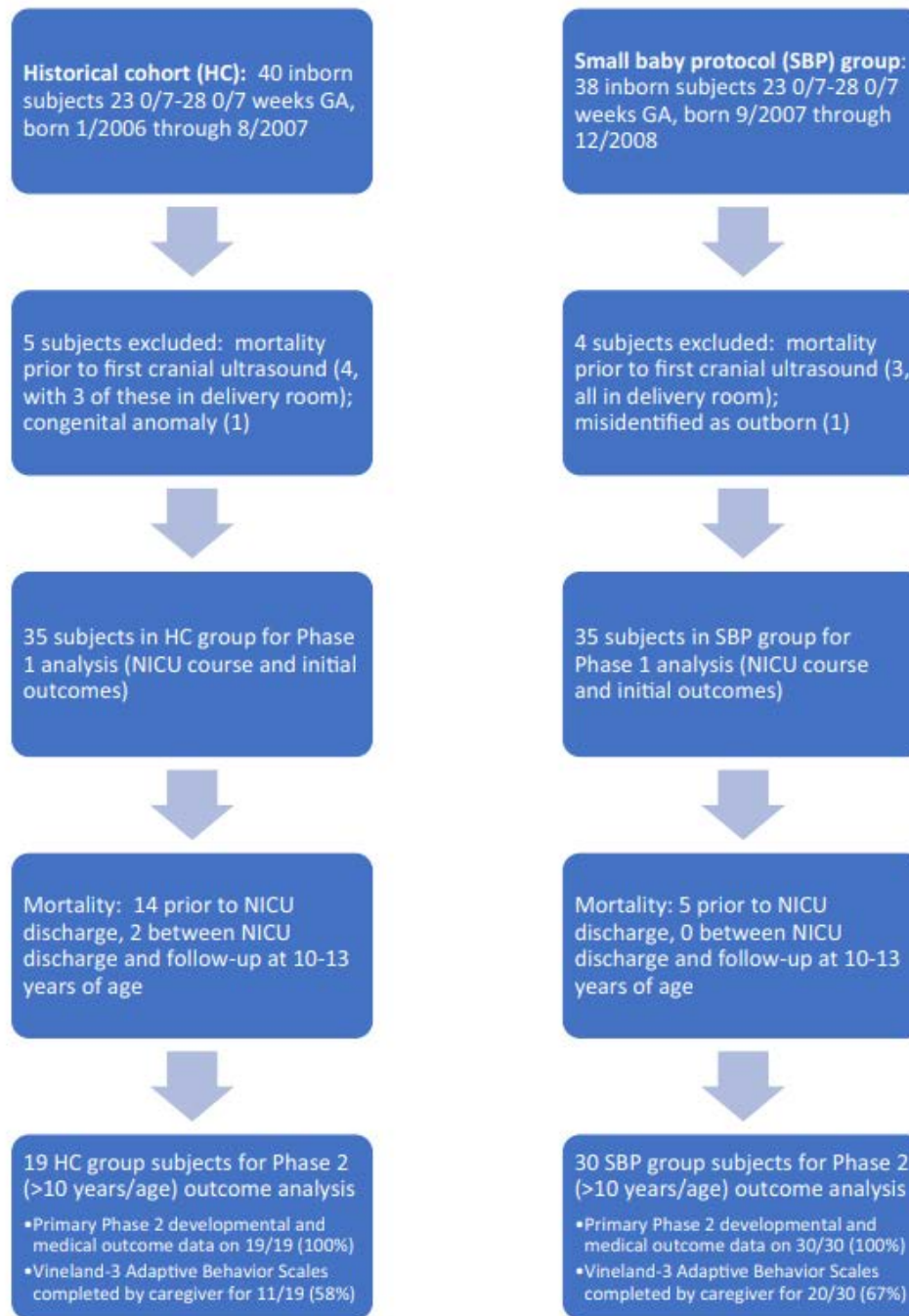
30

WEEKS

34

38

**Table 1**  
Study groups and exclusions.



**Table 2**

Baseline characteristics of the population.

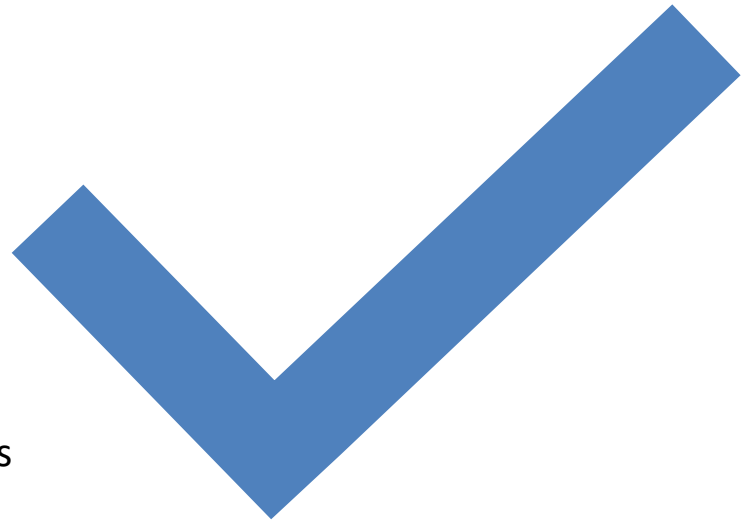
No. (%) unless otherwise specified.

Characteristic	HC group (n = 35)	SBP group (n = 35)	P value
Prenatal care	33 (94)	33 (94)	>0.99
Vaginal delivery*	5 (14)	12 (34)	0.05
Mean birth weight in grams (range)	780 (360–1290)	861 (520–1210)	0.11
Mean gestational age in weeks (range)	25.8 (23.4–27.9)	26.3 (23.7–28.0)	0.09
Mother-identified race/origin			
Black/African American	2 (6)	1 (3)	0.56
Hispanic/Latin/Latinx	14 (40)	12 (37)	0.62
Asian	0 (0)	3 (9)	0.24
Caucasian/other	19 (54)	19 (54)	>0.99
Female	17 (49)	12 (34)	0.23
Multiple gestation	13 (37)	13 (37)	>0.99
Apgar score median (interquartile range)			
1 min	3 (3)	5 (5)	0.14
5 min	7 (3)	8 (7)	0.14
Epinephrine in delivery room	1 (3)	2 (6)	0.55
Chest compressions at delivery	1 (3)	2 (6)	0.55

\*  $p \leq 0.05$

# 1. Protocolo “Small Baby”

- Se aplicó a todos los Rn de 28 0/7 sem o menos durante las primeras 72 h en sala de partos y un área de cuidados completamente separada (“Micropod”) en el interior de la UCIN. Se aplicó NeoWrap™ para la piel del niño en el momento del parto
- • Se colocó al Rn en una Incubadora Giraffe™ precalentada (35 °C) y humidificada (70–75 %). inmediatamente después del parto. Se controló sonido y luz, con iluminación tenue, solo con luces de área según fuera necesario
- • Monitorización del sonido mediante medidores de decibeles con alarmas visuales activadas a un umbral de 65 dB
- • Se minimizó el dolor, la manipulación y el estrés.
- • Líneas umbilicales para infusiones y extracciones de sangre (sin vías intravenosas periféricas ni punciones de talón)
- • Vitamina K IV, no im, 1 mg en las primeras tres horas de vida
- • Posición en decúbito prono, neutral, **cabeza en la línea media**, en flexión suave.
- • Manejo de rutina dos veces al día únicamente ( Se postergó los exámenes si se detectó signos de estrés)



# Neo Wrap



## 2. Gestión médica

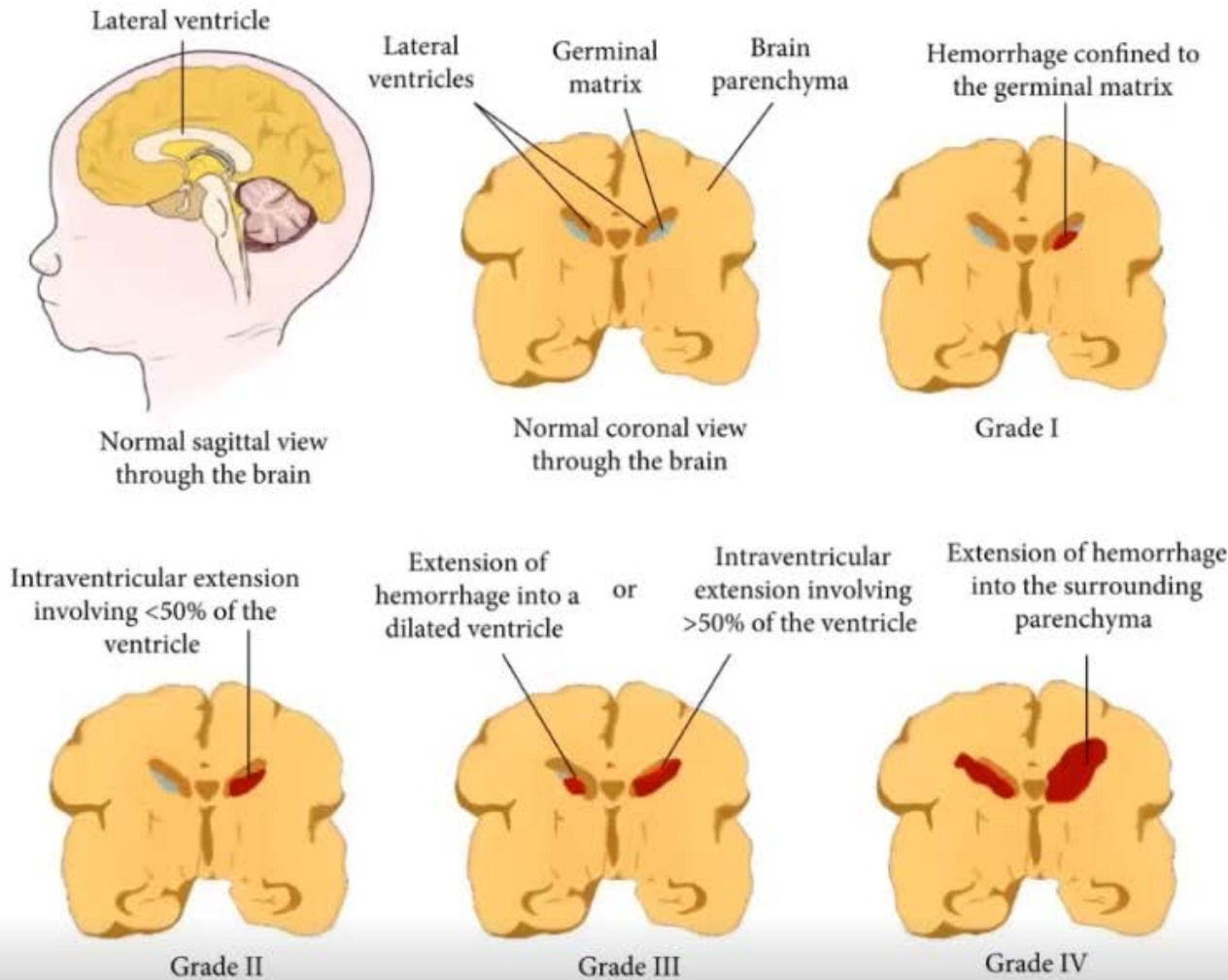
- • Indometacina profiláctica (0,1 mg/kg cada 24 h x tres dosis) lo antes posible después de la admisión a la UCIN
- • Cafeína empírica temprana (forma básica, dosis de carga de 10 a 20 mg/kg tan pronto como fuera posible después del ingreso a la UCIN y una dosis de mantenimiento de 2,5 a 5 mg/kg cada 24 h).
- • Minimalismo respiratorio: CPAP precoz y se minimizó la intubación, el uso de surfactante y la ventilación mecánica cuando fue posible; uso conservador de oxígeno suplementario (saturación de oxígeno aceptable  $\geq 83$  ) y succión sos
- • Minimalismo hemodinámico: limitar el uso de dopamina, esteroides, sedantes y bolos de líquidos.

# METODOS

- Como se señaló, el resultado primario de la Fase Uno del estudio fue HIV-PVH severa, tal como se ve en la ecografía craneal.
- Un solo radiólogo pediátrico, cegado al diseño del estudio y a toda la información del paciente, realizó el estudio ecográfico como un conjunto aleatorio, y las interpretó según el esquema de Papile.
- Los resultados secundarios en la Fase Uno incluyeron mortalidad antes del alta, neumotórax, enterocolitis necrotizante (NEC) y soporte respiratorio, incluidos surfactantes y ventilación mecánica



# Grading germinal matrix-intraventricular hemorrhage



IVH grade 4 is known to be caused by venous drainage obstruction and bleeding into surrounding tissues after venous infarction and is not an extension of the original bleeding.

# DEFINICIONES

- Definimos hemorragia pulmonar aguda como sangrado repentino por la boca o por el TET, asociado con descompensación aguda y escalada de soporte respiratorio.
- Hemorragia pulmonar crónica como sangrado crónico o Esputo teñido de sangre que dura más de 24 h sin descompensación aguda o aumento de la asistencia

# Definiciones y Categorías de impedimentos del Neurodesarrollo

- La parálisis cerebral se definió como una lesión cerebral persistente y no progresiva asociada con deterioro muscular, diagnosticada por un médico calificado.
- El retraso cognitivo se basó en el diagnóstico realizado por un médico calificado, normalmente se basa en puntuaciones de al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media en pruebas estandarizadas
- El autismo se definió como déficits graves en la interacción social y la comunicación, una gama limitada de actividades e intereses y, a menudo, conductas estereotipadas y repetitivas, según el diagnóstico realizado por un médico calificado después de pruebas formales validadas.
- La pérdida auditiva se definió como un diagnóstico clínico de déficit auditivo persistente (mayor de 20 Db)
- La discapacidad visual se definió como un diagnóstico clínico de déficit después de pruebas de visión



**Table 3**  
Phase One outcome measures.  
No. (%) unless otherwise specified.

T:  
SI  
N

Characteristic	HC group (n = 35)	SBP group (n = 35)	Risk ratio (95 % CI)	P value
Overall mortality	16 (46)	5 (17)	0.6 (0.5–0.9)	0.004*
Mortality before NICU discharge	14 (40)	5 (17)	0.7 (0.5–0.9)	0.016*
Mortality between NICU discharge and 13 years	2 (6)	0 (0)	0.9 (0.9–1.0)	0.47
Severe (Grade III-IV) IVH- PVH	14 (40)	3 (9)	0.7 (0.5–0.9)	0.002*
Grade IV IVH-PVH	7 (20)	1 (3)	0.8 (0.7–1.0)	0.06
All grades IVH-PVH	20 (57)	14 (40)	0.7 (0.5–1.1)	0.15
Acute pulmonary hemorrhage	8 (23)	2 (6)	0.8 (0.7–1.0)	0.04*
Acute pulmonary hemorrhage, fatal	2 (6)	0 (0)	0.9 (0.9–1.0)	0.49
Pneumothorax	5 (14)	4 (11.4)	0.9 (0.7–1.1)	0.21
Patent ductus arteriosus (PDA)	24 (69)	15 (43)	0.6 (0.3–1.0)	0.03*
PDA ligation	6 (17)	9 (26)	1.1 (0.9–1.4)	0.38
Necrotizing enterocolitis (NEC)	9 (26)	9 (26)	1 (0.8–2.2)	1
NEC requiring surgery	3 (9)	5 (14)	1.1 (0.9–1.2)	0.48
Focal intestinal perforation (FIP)	2 (6)	2 (6)	1 (0.9–1.1)	1
Seizures in NICU	2 (6)	0 (0)	0.9 (0.9–1.0)	0.49



Early-onset bacterial sepsis	1 (3)	0 (0)	1 (0.9–1.1)	1
Late-onset bacterial sepsis	6 (17)	14 (40)	1.3 (1.0–1.9)	0.03*
Fungal sepsis	2 (6)	4 (11)	1.0 (0.9–1.2)	0.67
Retinopathy of prematurity (ROP), Stage III or worse	12 (34)	7 (20)	0.8 (0.6–1.1)	0.18
ROP surgery	9 (26)	5 (17)	0.9 (0.7–1.1)	0.23
Mechanical ventilation at any time	32 (91)	28 (80)	0.4 (0.1–1.5)	0.18
High-frequency ventilation at any time	24 (69)	14 (40)	0.5 (0.3–0.9)	0.02*
Postnatal steroids after first 72 h	8 (23)	9 (26)	1.1 (0.8–1.4)	0.78
Inhaled nitric oxide	2 (6)	2 (6)	1 (0.9–1.1)	1
Oxygen at discharge <sup>a</sup>	2 (11)	11 (37)	1.4 (1.0–1.9)	0.04*
Length of stay in days (mean) for survivors <sup>b</sup>	88.9	88.9	N/A	1

\* For these outcomes, the sample size includes only survivors from the HC group (19) and from the SBP group (30).

<sup>a</sup> n = 19

Cumplimiento  
antenatal y en las  
primeras 72 hrs del  
Protocolo



**Table 4**

SBP compliance antenatally and in first 72 h of life.  
No. (%) unless otherwise specified.

Measure	HC group (n = 35)	SBP group (n = 35)	Risk ratio (95 % CI)	P value
<b>Recommended</b>				
Antenatal steroids	32 (91)	33 (94)	1.0 (0.9–1.0)	1
Delayed cord clamping	0 (0)	11 (31)	1.5 (1.2–1.8)	<0.001
Admission temperature (degrees Celsius, mean)	36.6	36.8	(n/a)	0.28
IV Vitamin K	0 (0)	24 (69)	3.2 (2.0–5.2)	<0.001*
Prophylactic indomethacin	1 (3)	35 (100)	35 (5.1–241.1)	<0.001*
Early empiric caffeine	6 (17)	35 (100)	5.8 (2.8–12.1)	<0.001*
<b>Potentially beneficial to avoid ("shadow measures")</b>				
Subjects given any PRBC transfusions	22 (63)	12 (34)	0.6 (0.4–0.9)	0.017*
Number of PRBC transfusions per subject (mean)	1.43	0.49	(n/a)	0.001*
Subjects given any platelet transfusions	9 (26)	5 (14)	0.9 (0.7–1.1)	0.23
Number of platelet transfusions per subject (mean)	0.37	0.23	(n/a)	0.37
Subjects given any insulin drip	13 (37)	10 (29)	0.9 (0.6–1.2)	0.45
Number of insulin drip hours per subject (mean)	15.1	5.1	(n/a)	0.016*
Phototherapy hours per patient (mean)	46.2	49.9	(n/a)	0.36

Discouraged				
Initial delivery room intubation, surfactant and mechanical ventilation (MV)	28 (80)	19 (54)	0.4 (0.2-0.9)	0.02 <sup>+</sup>
Initial in-NICU intubation, surfactant and MV	2 (6)	5 (14)	1.1 (0.9-1.3)	0.43
Initial intubation and in/out surfactant only without MV	1 (3)	2 (6)	1.0 (0.9-1.2)	1
All initial intubations plus surfactant	31 (89)	26 (74)	0.4 (0.2-1.3)	0.12
Hours without mechanical ventilation (mean)	19.5	36.2	(n/a)	0.02 <sup>+</sup>
Any normal saline or other volume boluses	21 (60)	3 (9)	0.4 (0.3-0.7)	<0.001 <sup>+</sup>
Any inotropes (dopamine and/or dobutamine)	19 (54)	0 (0)	0.5 (0.3-0.7)	<0.001 <sup>+</sup>
Early (<72 h) postnatal steroids	9 (26)	0 (0)	0.7 (0.6-0.9)	0.002 <sup>+</sup>
Any sodium bicarbonate	14 (40)	0 (0)	0.6 (0.5-0.8)	<0.001 <sup>+</sup>
Doses of sodium bicarbonate per subject (mean)	0.83	0 (0)	(n/a)	<0.001 <sup>+</sup>
Any sedation (pentobarbital, phenobarbital, fentanyl, morphine, midazolam,	27 (77)	6 (17)	0.3 (0.1-0.5)	<0.001 <sup>+</sup>



# Sobrevida los 13 años

**Table 5**

Comparison of survival with neurodevelopmental outcomes between HC and SBP groups, with survivors assessed at 10-13 years of age.

No. (%) unless otherwise specified.

Outcome	HC group (n = 35; mean age for survivors 12.6 years, range 11.3–12.9 years)	SBP group (n = 35; mean age for survivors 10.8 years, range 10.3–11.3 years)	p-Value
% Survival with no neurodevelopmental injury and Vineland Adaptive Behavior Composite score > 85 <sup>‡</sup> By birth GA:	11 (3)	44 (11)	0.0076*
• 23 0/7-23 6/7	• 0/2	• 1/2	
• 24 0/7-24 6/7	• 0/6	• 1/4	
• 25 0/7-25 6/7	• 0/5	• 2/4	
• 26 0/7-26 6/7	• 0/7	• 1/2	
• 27 0/7-28 0/7	• 3/7	• 7/12	
‡ Subjects for this outcome included total survivors in each group for whom Vinelands were completed (11 HC and 20 SBP), plus mortalities in each group (16 in HC and 5 in SBP), for a total n = 27 in the HC group, and n = 25 in the SBP group.			
% Survival without any neurodevelopmental injury	22.9 (8)	51.4 (18)	0.0134*

**Table 6**

Summary of Vineland scores assessed between 10 and 13 years of age (see Table 5 for mean ages and age ranges).

Vineland domain	HC group (n = 11)		SBP Group (n = 20)		<i>F</i>	<i>p</i>
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
Adaptive Behavior Composite	88	20.68	93.40	24.77	0.365	0.551
Communication Standard Score	80.18	26.01	87.40	29.37	0.760	0.502
Daily Living Skills Standard Score	94.45	20.63	98.25	22.53	0.001	0.648
Socialization Standard Score	91.82	16.04	93.40	22.14	0.269	0.837
Receptive Communication Scaled	11.64	4.63	12.20	5.38	2.078	0.772
Expressive Communication Scaled	11.82	5.78	12.45	5.26	0.017	0.759
Written Communication Scaled	11.27	4.52	13.50	6.07	0.628	0.297
Personal Scaled	12.73	4.71	13.60	4.70	0.060	0.625
Domestic Scaled	15.45	3.64	15.70	4.44	0.079	0.877
Community Scaled	12.73	5.78	14.05	4.90	0.448	0.505
Interpersonal Scaled	13.64	3.61	13.65	4.4	0.160	0.993
Play and Leisure Scaled	13.09	2.66	13.50	4.14	0.764	0.770
Coping Scaled	13.73	3.04	14.15	3.79	0.243	0.753

*Note.* Standard and Composite scores *M* = 100, *SD* = 15, Scaled scores *M* = 15, *SD* = 2.

# Discusión

- Este estudio sugiere que el Protocolo Small Baby puede asociarse tanto con una mejora de resultados en el **momento del alta de la UCIN**, incluida la HIV grave y la mortalidad, así como mejores resultados a largo plazo **después de 10 años**, incluida la mejora de la supervivencia con estado neurológico normal y disminución de secuelas oculares.

# Discusión

- Una revisión de los proyectos de la SBP publicados entre 2012 y 2022 sugiere que muchos diseños de SBP tienen el potencial de mejorar los resultados de la prematuridad extrema. Pero ¿qué combinaciones de prácticas?
- ¿Que cambios son más efectivos? Nadie lo sabe, por lo que los SBP varían ampliamente en sus recomendaciones. Algunos SBP aconsejan el uso temprano de inotrópicos y otros lo prohíben. Algunos recomiendan Indometacina de uso profiláctico, otros la limitan y algunos son neutrales. Al nacer, algunos protocolos incluyen intubación y surfactante, y otros recomiendan solo CPAP inicial

Los proyectos del SBP también han elegido diferentes objetivos, incluida la mortalidad, hemorragia intraventricular-periventricular (HIC-Leucomalacia PV), y la infección nosocomial. Como era de esperar, los estudios encuentran resultados diferentes.


- Muchos estudios reportan mejores resultados. Algunos reportan resultados que no son mejor o peor después de la intervención.
- Nuestro proyecto, que comenzó en 2007, es similar en muchos aspectos al Los SBP descritos por **Murthy et al. en 2020 , y por Kramer et al. En 2022** Los tres SBP se centran en las primeras 72 h; enfatizar el uso de esteroides prenatales y el **pinzamiento retardado del cordón umbilical**. A partir del parto, los tres SBP recomiendan **CPAP temprano y ventilación no invasiva** sin surfactante junto con una manipulación mínima, control de luz y sonido, y minimizar la inestabilidad de la presión arterial. El Protocolo de Murthy et al. y nuestro proyecto desaconsejan el uso de inotrópicos, el exceso de líquidos y la sedación, y ambos protocolos recomiendan vitamina K intravenosa.
- Kramer et al. y nuestro protocolo utilizaron indometacina profiláctica.
- (dirigido a los niños de mayor riesgo en el protocolo Kramer), mientras que Murthy SBP no lo hizo. Sólo nuestro protocolo reporta el uso de administración temprana de cafeína empírica.
- **Los tres estudios muestran resultados detallados y exitosos, cumplimiento de un PSB, junto con resultados similares y muy positivos, incluida una menor mortalidad y menos HIC y LMPV.**

- Creemos que nuestro estudio se suma a la creciente evidencia que respalda un conjunto de opciones de atención individuales y su uso combinado en un Protocolo de niño pequeño. Podemos destacar aquí la evidencia de varias opciones clave. Para el uso empírico temprano de cafeína, un estudio de 2014 que evaluó a más de 8000 niños con muy bajo peso al nacer (MBPN, <1500 g) los niños que fueron tratados dentro de los primeros tres días de vida tuvieron menor incidencia de displasia broncopulmonar o muerte en los sobrevivientes, menos tratamiento del DAP y una duración más corta (en seis días) de la ventilación mecánica (VM)
- Amplia investigación sobre el minimalismo respiratorio por ej. CPAP temprano con uso selectivo de surfactante en lugar de intubación empírica, “insure” y surfactante mínimamente invasivo sugieren una mejor supervivencia sin DBP.

# ANALISIS DE INTERVENCIONES

# CORTICOIDES ANTENATALES

Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth



30 trials  
involving 8158 infants

Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR.

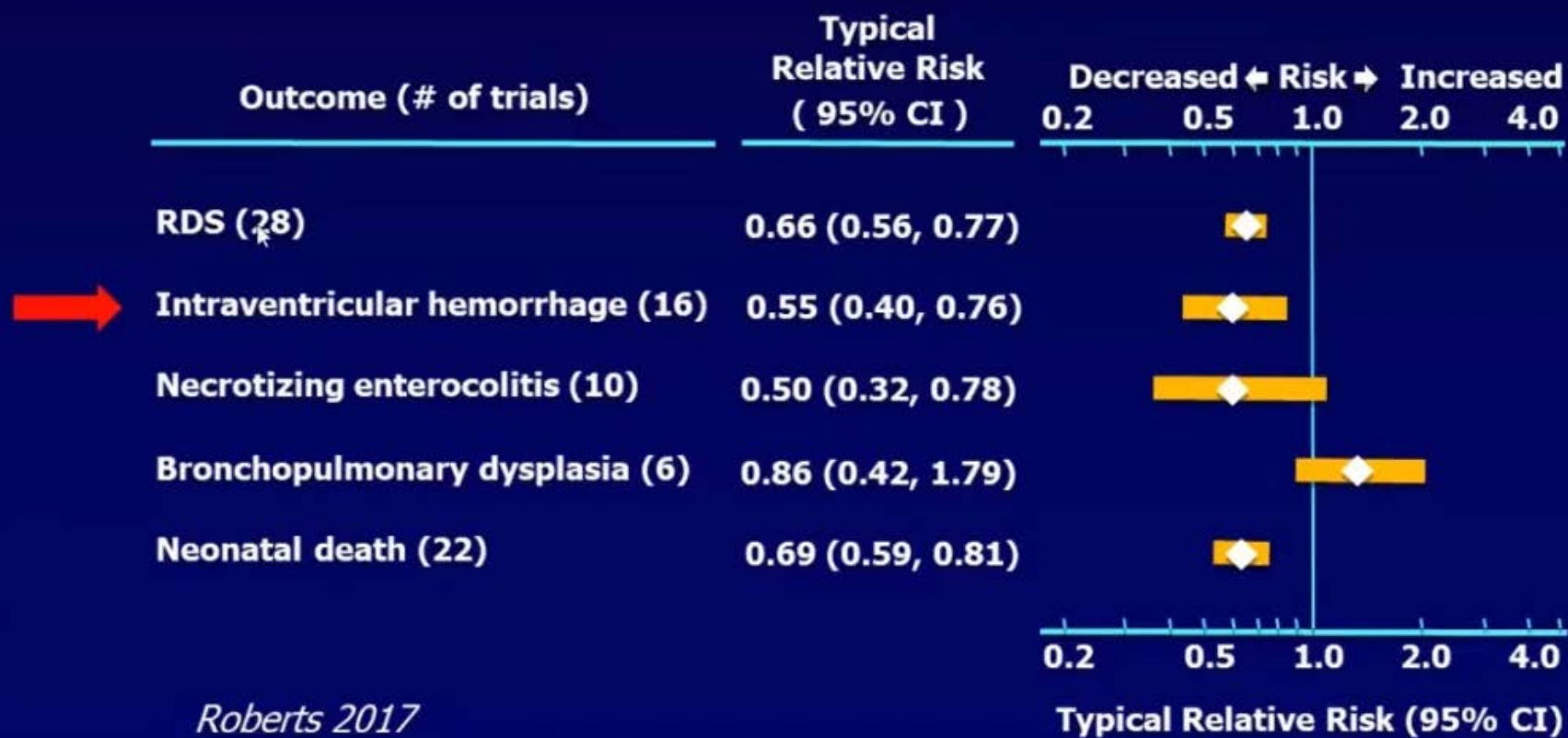
Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar 21;3:CD004454. doi:  
10.1002/14651858.CD004454.pub3. Review. PMID: 28321847

---



# Prophylactic corticosteroids prior to preterm birth

## OVERVIEW OF 30 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS




Roberts 2017

Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation.

Outcome	ANS	No ANS	Odds ratio (95% CI)
Death or NDI	4160/6484 (64%)	1929/2368 (81%)	OR 0.60 (95% CI 0.53 to 0.69)
Death	2684/7250 (37%)	1503/2628 (57%)	OR 0.59 (95% CI 0.53 to 0.65)
NDI	1476/3800 (39%)	426/865 (49%)	OR 0.83 (95% CI 0.70 to 0.99)

# SULFATO DE MAGNESIO

Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus.

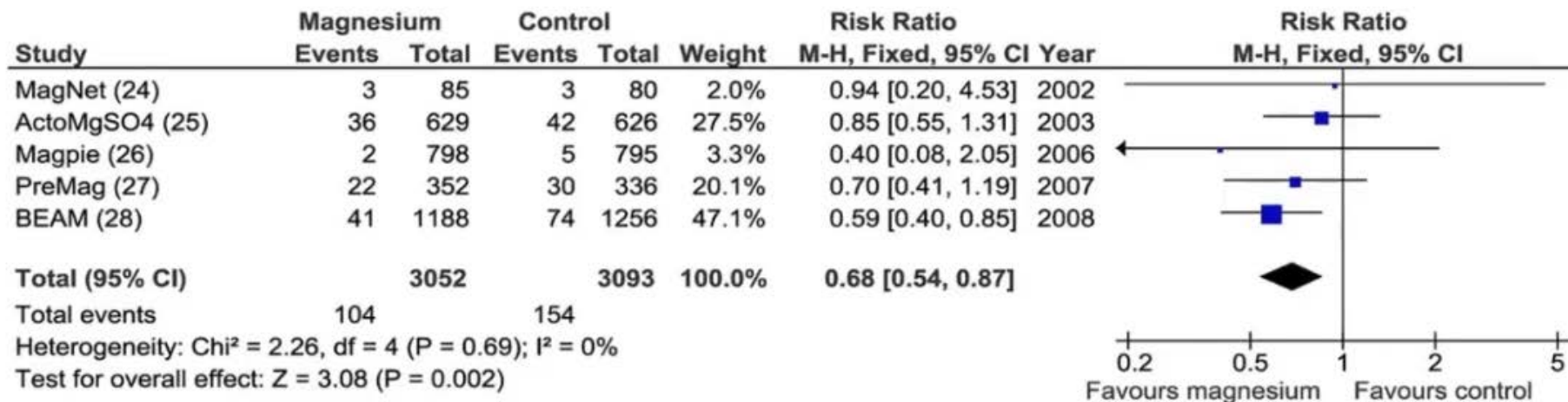


5 trials  
involving 6145 women

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

# Antenatal Magnesium Sulfate

## Risk of cerebral palsy



Reduced risk of cerebral palsy: relative risk (RR) 0.69 (95% CI 0.54 to 0.87); five trials; 6,145 infants).

The number needed to treat to prevent one case of cerebral palsy was 63 (95% CI 43 to 155).

Doyle LW and colleagues. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus.  
 Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

# SULFATO DE MAGNESIO



## Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus

Mínimo efecto  
sobre HIC

Outcome	Studies	Infants	Results
- any intraventricular hemorrhage	4 studies	4552 infants	RR 0.96 (95% CI 0.86 to 1.08)
- severe intraventricular hemorrhage	2 studies	3699 infants	RR 0.83 (95% CI 0.62 to 1.13)
- periventricular leukomalacia	4 studies	4552 infants	RR 0.93 (95% CI 0.68 to 1.28)

Doyle LW and colleagues. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus.  
Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

# CAFEINA PRECOZ

- **Early caffeine and IVH**
  - Ye et al 2023: two-center study southern China (n = 452)
    - Early (<48h) caffeine vs. late (>48h): overall IVH lower (aOR = 0.41), including EPT subgroup (20.1% vs. 47.8%)
  - Borszewska-Kornacka et al 2017: analysis from European NeoPro study (n = 986)
    - Early (24h) vs. late (>24h) caffeine: lower IVH (aOR 0.49) and PDA; decreased need for MV, shorter duration of MV






# Evidencia :Cafeína Precoz

- Lodha 2019
  - Canadian Neonatal Network retrospective cohort (n = 1863)
  - Early caffeine (within 2d of birth) vs. late-caffeine at <29 weeks:
    - Lower odds of significant NDI (aOR 0.68), any CP (0.56), Bayley-III cognitive composite score <85 (0.67), hearing impairment (0.56)



*Research Article*

# **Is Early Preventive Caffeine Safe and Effective in Premature Neonates? A Clinical Trial**

**Negar Sajjadian <sup>1</sup>, Peymaneh Alizadeh Taheri <sup>2</sup>, and Mahboobeh Jabbari <sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Tehran University of Medical Sciences, Shariati Hospital, Tehran, Iran*

<sup>2</sup>*Tehran University of Medical Sciences, Bahrami Children Hospital, Tehran, Iran*



# Cafeína Temprana

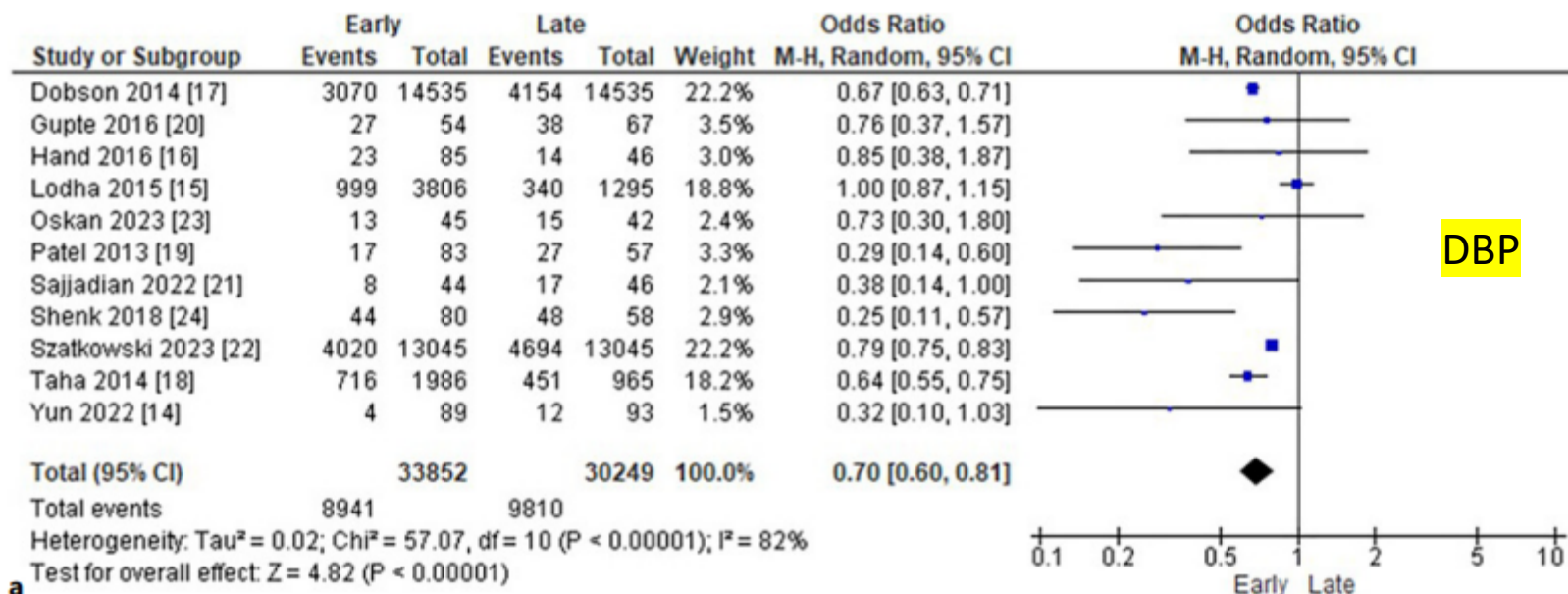
*Background.* Advantages of caffeine for the treatment of apnea of prematurity (AOP) have prompted clinicians to use it as a preventive drug even before the occurrence of apnea. *Objective.* To compare the effect of early preventive caffeine therapy with routine late preventive caffeine on the occurrence rate of apnea of prematurity, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and related radiographic changes, necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), and patent ductus arteriosus (PDA), the need for mechanical ventilation, the length of mechanical ventilation, and the length of hospitalization. *Materials and Methods.* In this open randomized clinical trial study, 90 preterm neonates with the gestational age of 25-35 weeks were divided into 2 groups: group A received caffeine during the first two days of life (early preventive caffeine), while group B received caffeine during the third to the tenth day of life (late preventive caffeine). The occurrence rate of AOP and other outcomes were the primary outcomes. The adverse effects of caffeine in each group were the secondary outcomes. *Results.* The total occurrence rate of AOP was significantly higher (32.6%) in the late group versus (6.8%) in the early group ( $p = 0.002$ ). The total occurrence rate of BPD was also significantly higher (37%) in the late group versus (18.2%) in the early group ( $p = 0.047$ ). On the other hand, we found a lower need for mechanical ventilation, shorter length of mechanical ventilation, shorter length of hospitalization, and a lower occurrence rate of PDA, NEC, and IVH in the early group that was not significant. No adverse effect of caffeine was observed in each group. *Conclusions.* Early preventive caffeine administration was associated with a significantly lower occurrence rate of AOP, BPD, and BPD radiologic changes. As other outcomes occurred lesser in the early group that were not significant, future studies with more participants are recommended. This study has been registered at the Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT20160827029535N8).

---

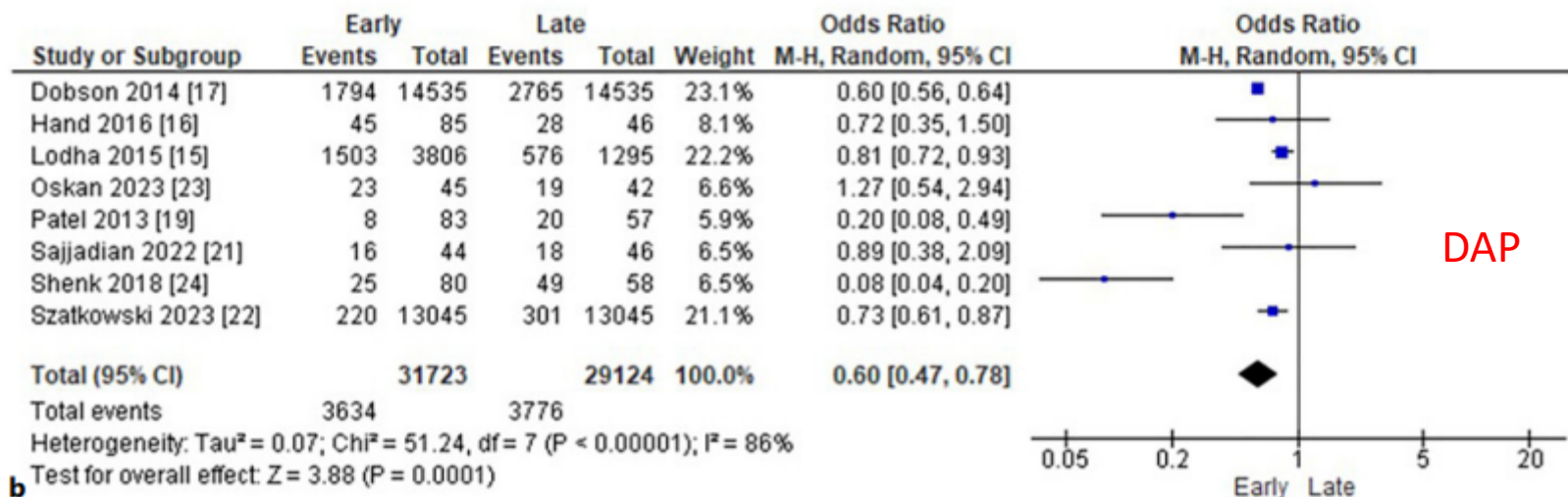
# Early versus Late Caffeine Therapy Administration in Preterm Neonates: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis

Vanessa Karlinski Vizentin<sup>a</sup> Isabela Madeira de Sá Pacheco<sup>b</sup>  
Thalita Fabel Vilas Bôas Azevêdo<sup>c</sup> Cynthia Florêncio de Mesquita<sup>d</sup>  
Rafael Alvim Pereira<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Department of Medicine, University of Vale do Itajaí, Itajaí, Brazil; <sup>b</sup>Department of Medicine, Federal University of Piauí, Teresina, Brazil; <sup>c</sup>Department of Medicine, Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Brazil; <sup>d</sup>Department of Medicine, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil; <sup>e</sup>Department of Medicine, University of Taubaté, São Paulo, Brazil

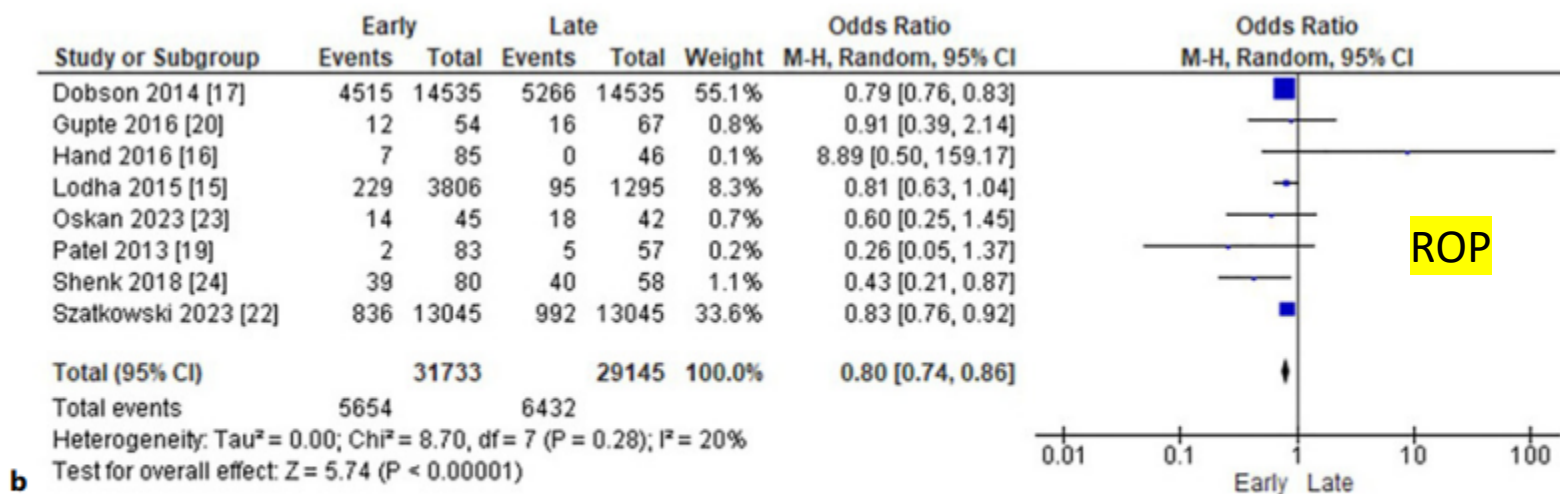
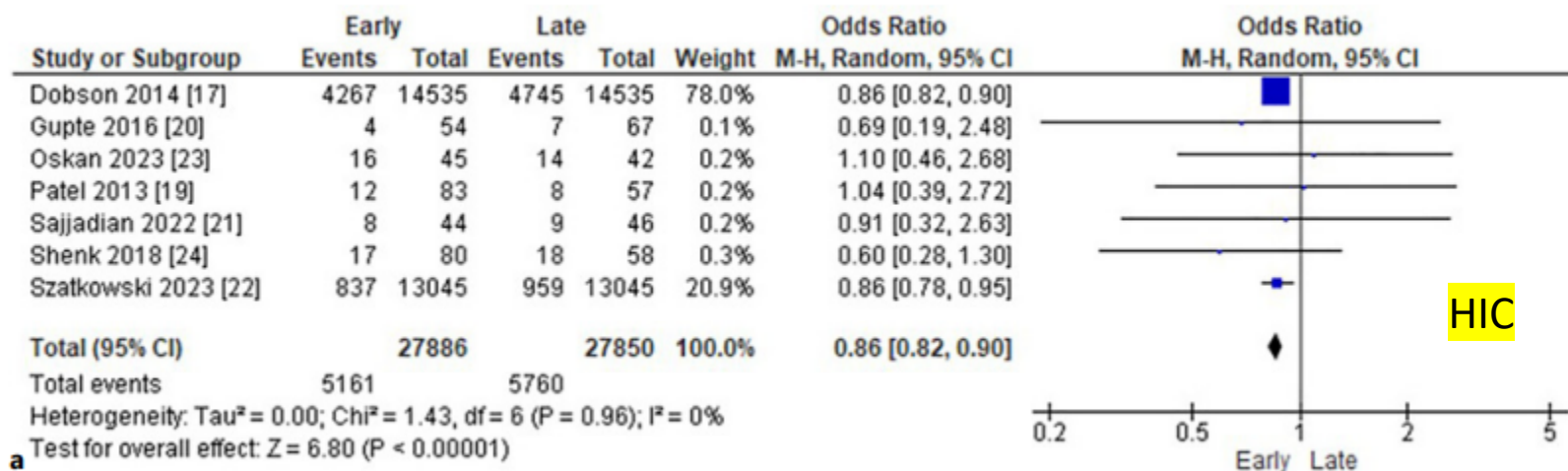


**a**



**b**

**Fig. 2. a** Comparison of BPD rates by timing of caffeine administration. **b** Comparison of PDA rates by timing of caffeine administration.



**Fig. 3. a** Comparison of IVH rates by timing of caffeine administration. **b** Comparison of ROP rates by timing of caffeine administration.

# 5 OTROS PROTOCOLOS SBP

**Todos en PreT < 30 semanas**

**Inicio antes de 72 hrs**

## **Bijl-Marcus et al 2019 (Dutch)**

**SBP group (n = 281) vs. historical control group (n = 280)**

Midline head positioning, tilting head of the incubator up 15-30 degrees, avoiding head-down position and sudden leg elevation; avoiding rapid blood withdrawal and line flushes (less than 30 seconds)

Lower risk of several combined outcomes: e.g., new or worse IVH in first 72h, mortality or cystic PVL (aOR 0.42).

**Murthy et al. 2020 (Canada)**

**SBP group (n = 301) vs. historical controls (n = 364)**

PBP protocol: DR hypothermia prevention, DCC, primary CPAP as respiratory support, minimizing suctioning; hemodynamic minimalism (discouraged inotropes, NS boluses, sedation), minimal handling, light/noise control, skin-skin encouraged

Significant reduction in death or severe brain injury (aOR 0.34), and severe brain injury alone (aOR 0.31). Marked reduction in use of inotropes, NS boluses, hypocapnia, opioid use, pneumothorax, and post-hemorrhagic ventriculomegaly. Significant increase in DCC.

Pediatric Neurology 110 (2020) 42–48

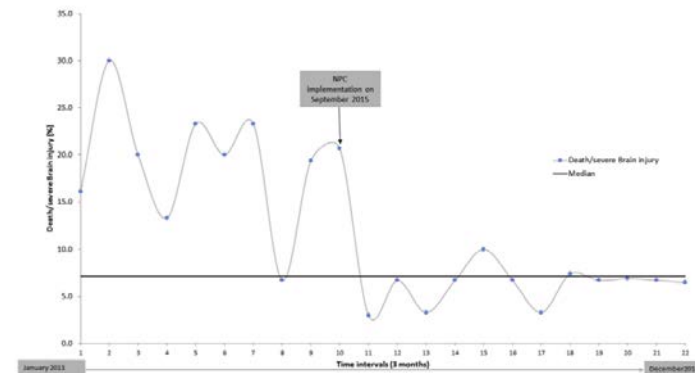


FIGURE 2. Run chart before and after the implementation of the NPC bundle. The color version of this figure is available in the online edition.



Persad et al., 2021

SBP cohort (n = 189) vs. historical controls (n = 215)



Article

## Impact of a “Brain Protection Bundle” in Reducing Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants <30 Weeks GA: A Retrospective Single Centre Study

Nishkal Persad <sup>1</sup>, Edmond Kelly <sup>1</sup>, Nely Amaral <sup>2</sup>, Angela Neish <sup>2</sup>, Courtney Cheng <sup>1</sup> , Chun-Po Steve Fan <sup>3</sup>, Kyle Runeckles <sup>3</sup> and Vibhuti Shah <sup>1,\*</sup> 

Optimizing antenatal steroids; early identification of maternal risk factors including chorioamnionitis. Positioning for first 72h in NICU: head of bed elevated, head midline, baby supine. Minimal handling: minimize routine weight and BP checks. Minimize hemodynamic changes (slow blood draws) and pain (defer procedures). Targeted echo to assess PDA and hemodynamics at 24 or 72 hours.

No difference in any outcome except for a slightly higher rate of late-onset sepsis in the intervention group.



## Kramer et al, 2022

SBP cohort (n = 141) vs. historical controls (n = 127)

Admission to dedicated small baby unit. Minimal handling, discourage painful procedures, encourage parent engagement and holding within first 72h; minimizing blood pressure lability (avoid rapid flushes and blood draws, HOB elevated); DCC > 30 seconds, minimize DR hypothermia/hypoglycemia, encourage NIV and discourage intubation using specific criteria; encourage primary and rescue BMZ; targeted prophylactic indomethacin (<25 weeks; higher-risk infants)

Severe IVH decreased from 14% to 1.2%.

Mortality decreased from 20 to 10%.

Combined outcome (severe IVH or death) decreased from 23 to 14%. Overall intubations dropped from 64 to 36%;

## Kolnik et al, 2023<sup>a</sup>

**SBP group  
(n = 185) vs. historical controls (n = 240).**

**RESULTS:** A total of 240 infants were assessed preintervention, and 185 during interventions. Adherence to the IVHPB improved from 24% to 88%. During this period, the incidence of severe IVH decreased from 9.8% to 2.4%, a 76% reduction from baseline. A higher adherence score was associated with reduced odds of IVH (odds ratio 0.30; 95% confidence interval 0.10–0.90,  $P = .03$ ).

Environmental care from delivery: warming measures, flexed + midline position, minimize bright light, defer painful procedures) care including early identification of maternal risk factors including chorioamnionitis. Positioning for first 72h in NICU: head of bed elevated, head midline, baby supine. Minimal handling: minimize routine weight and BP checks. Minimize hemodynamic changes (slow blood draws) and pain (defer procedures). Targeted echo to assess PDA and hemodynamics at 24 or 72 hours.

Severe IVH dropped from 9.8% to 2.4%. Increase in average number of patients between severe IVH events. Compliance with SBP improved from 24% to 88%, and better adherence was associated with a decrease in severe IVH. No change in AS, use of vasopressors, use of MV, or rates of BPD.

# OREGON SBP: NEW STRATEGIES

A new evidence base supporting new strategies

- Delayed cord clamping
- Minimize DR intubation
- Encourage CPAP as alternative to mechanical ventilation
- Selective rather than empiric surfactant for most populations
- Caffeine safe and effective: reasonable to give early empiric caffeine?
- Selective use of prophylactic indomethacin

## SMALL BABY PROTOCOL IN 2024?

### Delivery room

- Delayed cord clamping (milking?)
- Non-invasive ventilation and avoid DR intubation
- Environmental care: sound, light, minimize stressful handling, optimal positioning
- Umbilical lines
- IV vitamin K

# SMALL BABY PROTOCOL IN 2024?

## NICU: 72-hour window

- Environmental care continues, circadian cycled light
- Parental presence (kangaroo, gentle voices)
- Empiric caffeine
- Respiratory minimalism: CPAP, NIPPV, LISA and INSURE, NAVA
- Hemodynamic minimalism
- Evidence-based transfusion thresholds (TOP and PlaNeT-2)
- Selective use of p-Indo based on risk calculator including early targeted echo
- Strict infection control plan with rigorous hand hygiene
- Early exclusive EBM/DM
- Early optimal protein via TPN

# SMALL BABY PROTOCOL: DIRECTIONS TO EXPLORE

- How do we create positive sensory experience, not just limit the negative?
- Benefits from
  - Skin to skin/kangaroo care
  - Language and music exposure:
    - parental voice
    - NICU music therapy



# REFERENCIAS

- [1] K.L. Costeloe, E.M. Hennessy, S. Haider, F. Stacey, N. Marlow, E.S. Draper, Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies), *BMJ* 345 (2012), e7976, <https://doi.org/10.1136/bmj.e7976>.
- [2] B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell, et al., Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012, *JAMA* 314 (10) (2015) 1039–1051, <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>.
- [3] V. Pierrat, L. Marchand-Martin, C. Arnaud, et al., Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study, *BMJ* 358 (2017) j3448, <https://doi.org/10.1136/bmj.j3448>.
- [4] N. Younge, R.F. Goldstein, C.M. Bann, et al., Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants, *N. Engl. J. Med.* 376 (7) (2017) 617–628, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605566>.
- [5] M. Norman, B. Hallberg, T. Abrahamsson, et al., Association between year of birth and 1-year survival among extremely preterm infants in Sweden during 2004–2007 and 2014–2016, *JAMA* 321 (12) (2019) 1188–1199, <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2021>.
- [6] J.L.Y. Cheong, J.E. Olsen, K.J. Lee, et al., Temporal trends in neurodevelopmental outcomes to 2 years after extremely preterm birth, *JAMA Pediatr.* (2021), <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2052>.
- [7] E.F. Bell, S.R. Hintz, N.I. Hansen, et al., Mortality, in-hospital morbidity, care practices, and 2-year outcomes for extremely preterm infants in the US, 2013–2018, *JAMA* 327 (3) (2022) 248–263, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23580>.
- [8] E. Morsing, P. Lundgren, A.L. Hard, et al., Neurodevelopmental disorders and somatic diagnoses in a national cohort of children born before 24 weeks of gestation, *Acta Paediatr.* (2022), <https://doi.org/10.1111/apa.16316>.
- [9] K. de Bijn-Marcus, A.J. Brouwer, L.S. De Vries, F. Groenendaal, G.V. Wezel-Meijler, Neonatal care bundles are associated with a reduction in the incidence of intraventricular haemorrhage in preterm infants: a multicentre cohort study, *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 105 (4) (2020) 419–424, <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316692>.
- [10] S.K. Lee, M. Beltempo, D.D. McMillan, et al., Outcomes and care practices for preterm infants born at less than 33 weeks' gestation: a quality-improvement study, *CMAJ* 192 (4) (2020) E81–E91, <https://doi.org/10.1503/cmaj.190940>.
- [11] J. Zeitlin, B.N. Manktelow, A. Piedvache, et al., Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICe population based cohort, *BMJ* 354 (2016), i2976, <https://doi.org/10.1136/bmj.i2976>.
- [12] D.L. Ellsbury, R.H. Clark, R. Ursprung, D.L. Handler, E.D. Dodd, A.R. Spitzer, A multifaceted approach to improving outcomes in the NICU: the Pediatrix 100 000 babies campaign, *Pediatrics* 137 (4) (2016), <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0389>.
- [13] S. Arora, P. Yadav, H. Bajaj, et al., Improving clinical outcomes of very low birth weight infants: implementation of standardized management guidelines in tertiary care hospital in Haryana, *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 7 (4) (2020) 174–180,
- [14] P. Murthy, H. Zein, S. Thomas, et al., Neuroprotection care bundle implementation to decrease acute brain injury in preterm infants, *Pediatr. Neurol.* 110 (2020) 42–48, <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.016>.
- [15] K.P. Kramer, K. Minot, C. Butler, et al., Reduction of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: a quality improvement project, *Pediatrics* 149 (3) (2022), <https://doi.org/10.1542/peds.2021-050652>.
- [16] J. Kaempf, M. Morris, E. Steffen, L. Wang, M. Dunn, Continued improvement in morbidity reduction in extremely premature infants, *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 106 (3) (2021) 265–270, <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319961>.
- [17] C.A. Nankervis, E.M. Martin, M.L. Crane, K.S. Samson, S.E. Welty, L.D. Nelin, Implementation of a multidisciplinary guideline-driven approach to the care of the extremely premature infant improved hospital outcomes, *Acta Paediatr.* 99 (2) (2010) 188–193, <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01563.x>.
- [18] S.K. Lee, P.S. Shah, N. Singhal, et al., Association of a quality improvement program with neonatal outcomes in extremely preterm infants: a prospective cohort study, *CMAJ* 186 (13) (2014) E485–E494, <https://doi.org/10.1503/cmaj.140399>.
- [19] R.D. White, Recommended standards for the newborn ICU, *J. Perinatol.* 27 (Suppl 2) (2007) S4–s19, <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211837>.
- [20] M.B.R.F. Schmid, B. Mayer, R.J. Hopfner, H. Fuchs, H.D. Hummler, Prospective risk factor monitoring reduces intracranial hemorrhage rates in preterm infants, *Deutsches Arzteblatt Int.* 110 (29–30) (2013) 489–496.
- [21] N. Persad, E. Kelly, N. Amaral, et al., Impact of a "brain protection bundle" in reducing severe intraventricular hemorrhage in preterm infants <30 weeks GA: a retrospective single centre study, *Children (Basel)* 8 (11) (2021), <https://doi.org/10.3390/children8110983>.
- [22] M. Gross, C. Engel, A. Trotter, Evaluating the effect of a neonatal care bundle for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants, *Children (Basel)* 8 (4) (2021), <https://doi.org/10.3390/children8040257>.
- [23] C.A.K. Wallau, D.T. Costa-Nobre, A. Leslie, R. Guinsburg, Impact of bundle implementation on the incidence of peri/intraventricular hemorrhage among preterm infants: a pre-post interventional study, *Sao Paulo Med. J.* 139 (3) (2021) 251–258, <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0412.R1.28012021>.
- [24] N.R. Dobson, R.M. Patel, P.B. Smith, et al., Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants, *J. Pediatr.* 164 (5) (2014) 992–998, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.025>, e3.
- [25] C.J. Morley, P.G. Davis, L.W. Doyle, et al., Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants, *N. Engl. J. Med.* 358 (7) (2008) 700–708, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072788>.
- [26] Network SSGotEKSNR, N.N. Finer, W.A. Carlo, et al., Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants, *N. Engl. J. Med.* 362 (21) (2010) 1970–1979, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911783>.
- [27] M.S. Dunn, J. Kaempf, A. de Klerk, et al., Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates, *Pediatrics* 128 (5) (2011) e1069–e1076, <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3848>.
- [28] M.X. Rojas-Reyes, C.J. Morley, R. Soll, Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants, *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2012), CD000510, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510.pub2>.
- [29] F.L. Bahadue, R. Soll, Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome, *Cochrane Database Syst. Rev.* 11 (2012), CD001456, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001456.pub2>.

# MUCHAS GRACIAS

