



ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Tesis doctoral

EVOLUCIÓN NEONATAL DE LOS NIÑOS PREMATUROS NACIDOS EN LOS LÍMITES DE LA VIABILIDAD EN ESPAÑA, 2004-2019

ROSER PORTA RIBERA

Directora

Dra. Gemma
Ginovart Galiana

Co-directora

Dra. Paula Sol Ventura

Tutor

Dr. Carlos Rodrigo
Gonzalo de Liria

Badalona, 2024

Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española:

- Viable: procedente del francés, de *vie*=vida,
- 1. *adj.* *Que puede vivir. Se dice principalmente de las criaturas que, nacidas o no a tiempo, salen a luz con robustez o fuerza bastante para seguir viviendo.*

AGRADECIMIENTOS

A Gemma Ginovart, directora de la tesis y jefa de la Unidad de Neonatología del Hospital *Germans Trías i Pujol*. Y, sobre todo, amiga. Por ser motor de esta tesis y acompañarme en todo el camino con apoyo constante, estímulo, disponibilidad e inspiración. Y por contar conmigo, hace poco más de tres años, para formar parte de un gran proyecto profesional.

A Paula Sol Ventura, co-directora y segundo motor de la tesis. Sin su aportación en análisis estadístico, este proyecto no hubiera progresado. Por su energía, capacidad de trabajo, por todas esas horas de reuniones presenciales y on-line con nuestras mascotas invadiendo la pantalla, y ese buen humor permanente.

A Carlos Rodrigo, tutor de la tesis. Por abrirme las puertas del Servicio de Pediatría del *Hospital Germans Trias i Pujol*. Por su energía contagiosa y por ser un estímulo para el trabajo de calidad y la investigación.

A Fermín García-Muñoz, Alejandro Ávila y Montserrat Izquierdo, que se aliaron con nuestro grupo en este proyecto, aportando conocimientos, experiencia y calidad investigadora, y nos animaron a pensar en grande.

A Sergi Verd, que plantó la semilla para un tercer artículo que acabó dando frutos tan enriquecedores. Por su sabiduría y sus conocimientos sobre el poderoso papel de la leche humana; por su espíritu generoso, calmado pero inasequible al desaliento, que tanto me ayudó en momentos complicados.

A Nelly Padilla, amiga, pediatra e investigadora. Luminosa e inspiradora, capaz de desbloquear una crisis con un sabio consejo sobre estadística, durante un café en una calurosa tarde de verano.

A Vicente Molina. Fue mi jefe durante veinticinco años, y que sigue siendo uno de mis modelos más inspiradores. A él debo la mayor parte de mi aprendizaje en ética asistencial, y esa manera de entender la neonatología, focalizada en el recién nacido y su familia, que él ya defendía cuando en nuestro país apenas se conocía.

A Puri Céspedes, amiga del alma, compañera de fatigas en nuestros primeros años de neonatólogas jóvenes. También entre mis modelos. Aún hoy, me sigo guiando por su manera de enfocar el trato a nuestros pequeños pacientes y sus familias.

A Patricia Beroiz, por esas conversaciones matutinas en el pasillo del subterráneo del hospital, que hacen que el día empiece con música y luminosidad. ¡Y por la traducción al inglés para el *Wakley Price*!

A los investigadores que forman parte de SEN1500, por contribuir al conocimiento que nos dan las redes neonatales.

A mi familia, en especial al *Tiet Pere*, que desde bien pequeña me enseñó el valor del estudio y la constancia, y sé que hoy está orgulloso del camino que he seguido. Como lo estaría mi madre.

A todos esos pequeños nacidos tan pronto, cada uno de los cuales llevo en mi mochila personal, a los que viven, a los que no lo consiguieron a pesar de nuestros esfuerzos, y a todos aquellos que no tuvieron su oportunidad. Y a sus padres, que me han enseñado a ser mejor médico y mejor persona. Gracias.

A Miquel, por estar ahí siempre. El mejor compañero de vida, que me anima a ser mi mejor versión, me ofrece apoyo incondicional y da sentido a todo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
1. INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS	13
2. PRESENTACIÓN DE LA TESIS	17
3. MOTIVACIÓN	21
Manuscrito enviado a la convocatoria de ensayo “Wakley-Price”: Compassion and connection, The Lancet 2022» [1].....	21
4. ABREVIATURAS	31
5. INTRODUCCIÓN	35
5.1. Concepto de límites de la viabilidad. Consideraciones éticas y filosóficas.....	35
5.2. Conceptos de conducta activa perinatal y cuidados paliativos perinatales	39
5.3. Evolución histórica en las últimas décadas.....	40
5.4. Variabilidad entre países y centros.....	41
5.5. Factores pronósticos	44
5.5.1. Corticoides prenatales.....	45
5.5.2. Sexo.....	47
5.5.3. Peso al nacer (PN)	48
5.5.4. Pluralidad. Embarazo de feto único versus múltiples.....	49
5.5.5. Intensidad de actividad perinatal e «intención de tratar»	50
5.5.6. ¿Cuál es el peso de los diferentes factores pronósticos?.....	53
5.6. Guías de actuación perinatal.....	53
5.7. Importancia de la coordinación obstétrica-neonatal	58

5.8. Evolución a largo plazo. Perspectiva de los padres. Calidad de vida.....	59
5.9. La visita de asesoramiento prenatal y el proceso de toma de decisiones	62
5.10. La leche materna como factor de protección	64
6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	69
6.1. Primer y segundo artículos	69
6.2. Tercer artículo	69
7. OBJETIVOS.....	73
7.1. Primer artículo	73
7.1.1. Objetivo principal	73
7.1.2. Objetivos secundarios	73
7.2. Segundo artículo	74
7.2.1. Objetivo principal	74
7.2.2. Objetivos secundarios	74
7.3. Tercer artículo	75
7.3.1. Objetivo principal	75
7.3.2. Objetivos secundarios	75
8. METODOLOGÍA.....	79
8.1. Primer artículo	80
8.1.1. Análisis estadístico.....	80
8.2. Segundo artículo	81
8.2.1. Análisis estadístico.....	82
8.3. Tercer artículo	82
8.3.1. Análisis estadístico.....	83
9. RESULTADOS	87
9.1. Primer artículo	87
9.2. Segundo artículo	91
9.3. Tercer artículo	98

10. DISCUSIÓN	105
10.1. Primer y segundo artículo	105
10.1.1. Fortalezas y limitaciones del primer y segundo estudios.....	113
10.2. Tercer artículo	114
10.2.1. Fortalezas y limitaciones del tercer estudio	118
11. CONCLUSIONES	123
12. ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA TESIS	127
13. PROYECTOS FUTUROS Y NUEVAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	161
13.1 Resumen del nuevo proyecto	161
13.2. Objetivos.....	162
13.3. Metodología	162
13.4. Evolución del nuevo proyecto	163
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	169
15. ÍNDICE DE TABLAS	197
16. ÍNDICE DE FIGURAS	201
17. ANEXOS	205
Anexo 1. Dictamen del Comité de Ética e Investigación	205
Anexo 2. Consentimiento de las revistas para el uso de las publicaciones en esta tesis doctoral.....	208
Anexo 3. Lista de hospitales españoles incluidos en la red SEN1500 e investigadores colaboradores durante el periodo de estudio	211
Anexo 4. Malformaciones congénitas criterio de exclusión de los estudios.....	214
Anexo 5. Texto original enviado a convocatoria «The Wakley Price», The Lancet, 2022.....	215

1. INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

1. INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

Las directoras de la tesis: Dra. Gemma Ginovart Galiana (DNI 40919059N), Dra. Paula Sol Ventura Wichner (DNI 45724862B) y el tutor Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria (DNI 37267381K).

CERTIFICAN que la Tesis Doctoral titulada:

«Evolución de los recién nacidos prematuros en los límites de la viabilidad en España, 2004-2019»

presentada por Roser Porta Ribera para la obtención del grado de Doctor en Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona cumple con todos los requisitos administrativos y académicos para ser sometida a su defensa delante del correspondiente tribunal, y

CERTIFICAN que es original, conteniendo resultados e información fruto de investigación propia, y que no contiene plagios de otras tesis, publicaciones o investigaciones de otros autores. Asimismo, confirman que se han seguido los códigos éticos y de buenas prácticas para su elaboración.

Se trata de una tesis doctoral en forma de compendio de publicaciones basada en tres artículos, publicados en *The Journal Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* (FI:1.8, Q2), *Acta Paediatrica* (FI:4.056, Q1) y *Children* (FI:2.4, Q2). Todos los estudios han sido liderados por la doctoranda, desde la fase del diseño del estudio hasta la redacción de los artículos, avalados por los rigurosos revisores de las revistas. Los resultados son relevantes y el conocimiento generado permitirá optimizar la práctica clínica mejorando la evolución de los niños nacidos en el límite de la viabilidad.

Badalona, 15 de enero de 2024

2. PRESENTACIÓN DE LA TESIS

2. PRESENTACIÓN DE LA TESIS

Esta tesis doctoral ha sido estructurada en la modalidad de compendio de publicaciones, siguiendo la normativa de l'Escola de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona. Está compuesta por tres artículos enmarcados en la misma línea de investigación y publicados en revistas indexadas en bases de datos internacionales.

Primer artículo

Porta R, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A, Ventura PS, Izquierdo Renau M, Ginovart G, and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology. **Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain.** *Acta Paediatr.* 2023;112(3):417-423. doi:10.1111/apa.16625

Primera autora

Factor de Impacto: 4.056 (2022-23), Mejor cuartil: Q1 (2022-23).

Segundo artículo:

Porta R, Ventura PS, Ginovart G, García-Muñoz F, Avila-Alvarez A, Izquierdo M. and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology **Changes in perinatal management and outcomes in infants born at 23 weeks of gestational age during the last decade in Spain.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10296-10304. doi: 10.1080/14767058.2022.2122801

Primera autora

Factor de Impacto: 1.8 (2022), Mejor cuartil: Q2 (2022).

Tercer artículo:

Verd S, [Porta R*](#), Ginovart G, Avila-Alvarez A, García-Muñoz Rodrigo F, Izquierdo Renau M, Ventura PS. **Human milk feeding is associated with decreased incidence of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants.** *Children (Basel)*. 2023;10(7):1267. Published 2023 Jul 23. doi:10.3390/children10071267

*Autora para correspondencia

Factor de Impacto: 2.4 (2023), Mejor cuartil: Q2 (2022).

3. MOTIVACIÓN

3. MOTIVACIÓN

Manuscrito enviado a la convocatoria de ensayo «Wakley-Price»: Compassion and connection, The Lancet 2022» [1]

Traducción al español

Esta es una reflexión personal sobre los conceptos de empatía y conexión con los padres de niños nacidos en los límites de la viabilidad, y de los niños que nacen enfermos de forma imprevista y deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Los nombres de la madre y de los pacientes son ficticios; la historia es completamente real.

A VECES DUELE

Porta R

Conversaciones con padres de niños que nacen en los límites de la viabilidad

«Roser, me sabe mal decírtelo, pero esta madre ha dicho que no desea que tú te hagas cargo de sus hijos cuando nazcan».

Tenía 30 años, era mi primer año como adjunta en la Unidad Neonatal de un hospital donde me encontraba muy a gusto y en el cual me habían contratado tras haber empezado a trabajar como médico de guardias. También era el primer caso de prematuros nacidos en los límites de la viabilidad al cual me enfrentaba después de acabar la residencia.

Marta era una chica joven como yo, embarazada de gemelos. Había ingresado por amenaza de parto prematuro el día antes. Empezaba la semana 25 de gestación. Cuando fui a verla para la visita de asesoramiento prenatal, aún no se había completado la tanda de corticoides para la maduración fetal.

Me había formado durante los 4 años previos en un hospital grande, con una unidad neonatal de nivel III, centro de referencia de la región. Allí, a inicios de los años 90, los prematuros de menos de 27 semanas «no iban bien», sufrían un curso tórpido surcado de complicaciones respiratorias, quirúrgicas, neurológicas, y a menudo fallecían. Los que sobrevivían, decían los adjuntos, padecían «secuelas graves». A los que nacían antes de las 25 semanas no hacíamos ningún intento de reanimarlos, convencidos de que era fútil, que no hacer nada era lo mejor para ellos y para sus familias. «No tendrán calidad de vida», profetizábamos.

Los padres no entraban en escena, los veíamos tras los cristales que bordeaban las salas donde se ubicaban, alineadas, las incubadoras. Entraban dos horas al día, una de mañana y una de tarde. Si su hijo empeoraba, o moría, se les permitía quedarse más tiempo... «*pobrecitos*». Los médicos veteranos se encargaban de informar a los padres. Los veíamos salir al pasillo con un papel en la mano, con la lista de niños ingresados y cuatro notas sobre su estado. A veces en el despacho, a veces en el vestíbulo, escuchábamos como nuestro adjunto disparaba información y respondía alguna pregunta. Si alguna madre o padre preguntaba demasiado o cuestionaba, el adjunto regresaba molesto y lo describía como «padre especial» o «conflictivo». Si agradecían y no ponían en duda las actuaciones del equipo médico, eran «majos». Esta había sido mi formación sobre como informar a las familias durante los años de residencia. ¿Comunicación con las familias?: explicar estado del recién nacido, evitarles sufrimiento y dar por hecho que confiaban en el equipo médico, porque no había alternativa. Entonces no

sabía que esto se llamaba paternalismo. En los años 90 era aún la norma. ¿Límites de la viabilidad?, una zona oscura y pantanosa de la neonatología aplicada a los recién nacidos prematuros de 24 a 26 semanas, en la cual todo acababa siempre o casi siempre mal.

Así empecé mi trayectoria como adjunta en el nuevo hospital de la ciudad, más pequeño y menos destacado que aquel en el cual me había formado, pero con bastantes pacientes complejos. El servicio de pediatría estaba liderado por un médico elegante y respetuoso, el doctor M, que nos hablaba de conceptos que nunca antes había escuchado: bioética, limitación del esfuerzo terapéutico, intereses del paciente. El doctor M me recordaba a Atticus Finch, el personaje de la novela *Matar un ruiseñor*.

En el nuevo hospital, los padres pasaban más tiempo con sus hijos y se empezaba a poner en práctica el método canguro (piel con piel). Los pequeños pacientes lloraban menos y se veían menos desamparados dentro de sus incubadoras. Cuando una madre ingresaba con riesgo de parto prematuro, debíamos acudir a su habitación para informarla, presentarnos como equipo, explicarle el pronóstico y también explorar otras cuestiones que podían inquietar a los padres: que aspecto tendría su hijo al nacer o el régimen de visitas a la unidad neonatal.

Cuando acudí a visitar a Marta, el parto de sus gemelos de 25 semanas parecía inminente. Era el día de mi aniversario, y preveía que debería quedarme en el hospital para reforzar la guardia. Hacían falta manos. Tenía mucho miedo. ¿Sabría estar a la altura en el reto de la reanimación de dos grandes prematuros que pesarían poco más de 500 gramos?, ¿Los podría intubar?, ¿Y todo lo que vendría después?: ventilación mecánica prolongada, quizá enterocolitis, cirugía del ductus, o la temida broncodisplasia pulmonar. La información que di a Marta y a su pareja fue catastrófica: menos de un 50% de supervivencia, alto riesgo de

secuelas graves... *¿Pero que quieres decir con secuelas graves? ¿Caminarán? ¿Hablarán?*, preguntaba Marta. Estoy segura de que el miedo que yo sentía se debía ver y oler. Quizá no dije que no caminarían ni hablarían, pero en mi expresión atemorizada, Marta leyó un no como respuesta. Fui profeta de las peores profecías y no dejé ningún espacio a la esperanza. Devastadora.

Los gemelos no nacieron aquel día. «Aguantaron» dentro del vientre de su madre una semana más. El día en que Marta se puso de parto, el doctor M fue a hablar con ella. Luego, mientras nos dirigíamos a la sala de partos, me lo dijo: *«Roser, me sabe mal decírtelo, pero esta madre ha dicho que no desea que tú te hagas cargo de sus hijos cuando nazcan. Por lo visto fuiste muy negativa en la entrevista prenatal»*. Y tal como hubiera hecho Atticus, enseguida añadió: *«Pero no te preocupes, quizá deberás hacer un esfuerzo para ganarte su confianza. Seguramente le hablaste bajo la tensión que provocan las situaciones de parto en los límites de la viabilidad. Yo ya le he dicho que eres una buena profesional y que debe conocerte mejor»*.

En los pocos años de experiencia que tenía entonces, siempre se me había considerado una pediatra empática y positiva, y mis habilidades comunicativas no habían sido cuestionadas. Primera lección. Primer batacazo por un aspecto que parecía salirse del guion que había aprendido durante mi residencia. La primera piedra de la relación de confianza entre pacientes y médicos no es el acto médico en sí, sino la manera como se lleva a cabo. Y las palabras y los gestos, lo entendí entonces, tienen una importancia crucial. Nadie me había preparado para saber ganarme la confianza de los padres de niños muy prematuros.

Nacieron los gemelos, dos prematuros extremos que no llegaban a los 750 gramos de peso. El primero fue razonablemente bien. Xavier, el segundo, sufrió complicaciones respiratorias graves y

una hemorragia cerebral intraventricular grado 4, la más grave. Presentó convulsiones, lo tratamos y siguió adelante. Me esforcé mucho en su tratamiento, pero sobre todo en hacer que Marta confiara en mí. Procuré mostrarme positiva, estudié toda la literatura sobre supervivencia y calidad de vida de los prematuros y, sobre todo, traté de ponerme en la piel de Marta. Nunca volvió a preguntarme si su hijo caminaría y hablaría, debía temer mi respuesta. La estrategia fue, simplemente, no hablar del futuro.

Los gemelos se fueron de alta a los 4 meses de vida. Eran dos bebés escuálidos que se desempeñaban razonablemente bien en sus funciones básicas. Su madre había pasado muchas horas con ellos durante el ingreso. Parecía quererlos «a su pesar», pero los quería.

Años más tarde, ella vino a visitarme. Había puesto en marcha un proyecto de cuidadoras y fisioterapeutas a domicilio para niños con necesidades especiales. Su hijo Xavier tenía muchas de estas necesidades. Me pidió si podía colaborar impartiendo talleres formativos para su personal. Acepté entusiasmada y lo hice durante un tiempo. Fue una oportunidad para curar la culpa que sentía desde aquella primera visita prenatal y por no haber podido evitar que Xavier saliera del hospital con ese alto riesgo de secuelas. Mientras, los gemelos ex prematuros seguían creciendo bajo los cuidados de una chica que había descubierto que podía ser muy fuerte.

En aquellos años, las unidades neonatales de nuestro entorno fueron cambiando. Las visitas de los padres dejaron de ser visitas, y los padres pasaron a ser cuidadores principales, cómplices de las enfermeras y los médicos en los cuidados de sus hijos. De venir dos o tres horas al día para hacer «método canguro», a «vivir» en la unidad. A estar presentes en los pases de visita, en los procedimientos. Los profesionales tuvimos nuevas oportunidades

formativas: talleres sobre comunicación, sobre como anteponer la escucha activa y adaptar la información a las necesidades de casa familia. Esos conceptos que sólo había escuchado en boca del doctor M, se fueron generalizando entre la comunidad de neonatólogos y resonaban en todos los congresos: cuidados centrados en la familia, en el desarrollo, resolución de conflictos, bioética, soporte al duelo, soporte psicológico para padres de niños críticos...

Aprendí a abrazar a los padres, para consolarlos en momentos difíciles y para recibirlos al llegar a la unidad si los veía muy superados. Aprendí a alimentar la esperanza haciendo planes de futuro para sus hijos, a dirigirme a los padres por su nombre, a aprenderme el nombre de los hermanos mayores, de sus mascotas... Aprendí a entender que detrás de unos padres enfadados y agresivos suele haber unos padres preocupados, que no hay padres demandantes sino padres que piden información mejor y más sensible de la que hemos sabido darles. Que sus demandas, escuchadas con atención y sin prejuicios ni orgullo, pueden contener claves para mejorar nuestras prácticas. Y que la mejor defensa ante unos padres problemáticos es ponerse en su piel y escuchar y validar sus sentimientos.

Veinte años más tarde de que nacieran los gemelos, organicé un taller sobre cómo realizar la visita prenatal, con *role-plays*. Hace poco más de un año he iniciado mi tesis doctoral sobre la evolución de los prematuros nacidos en los límites de la viabilidad en España, y sobre cómo ha evolucionado la conducta de los profesionales que los atendemos. La «espinilla» de aquella visita prenatal a Marta ha sido el motor que durante más de dos décadas me ha motivado para formarme y divulgar.

Cuando Xavier tenía 17 años, Marta me llamó. El chico estaba trabajando en el proyecto de investigación de fin de bachillerato en el instituto de secundaria, y trataba sobre la prematuridad. Quería pedirme si me podía entrevistar. Por supuesto accedí. Vino solo, un adolescente delgaducho de mirada huidiza, que hacía preguntas estudiadas e iba tomando notas en un cuaderno. Cuando acabó, me dio las gracias, guardó su bolígrafo y entonces me miró a los ojos: *¿Es cierto que le dijisteis a mi madre que no caminaría ni andaría?*

4. ABREVIATURAS

4. ABREVIATURAS

BAPM: *British Association of Perinatal Medicine*

BSID III: *Bayley Scales for Infant Development III*

CNAF: cánulas nasales de alto flujo

CI: coeficiente de inteligencia

CRIB: *Clinical Index Risk for Babies*

DAP: ductus arterioso persistente

DBP: displasia broncopulmonar

DE: desviación estándar

ECN: enterocolitis necrotizante

EG: edad gestacional

EM: embarazo múltiple

EPM: edad postmenstrual

GMFCS: *Gross Motor Functional Classification System*

HIV: hemorragia intraventricular

IC: intervalo de confianza

NOi: óxido nítrico inhalado

IQR: rango intercuartil

LCM: lesión cerebral mayor

LH: leche humana

LHD: leche humana donada

LPV: leucomalacia periventricular

MNM: morbilidad neonatal mayor

MOM: leche de la propia madre (mother's own milk)

MOSAIC: *Models of Organising Access to Intensive Care for Very Preterm*

Babies in Europe

nCPAP: presión positiva nasal continua

NICHD: *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*

OR: *Odds ratio*

PN: peso al nacer

QoL: calidad de vida

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino

RCPN: reanimación neonatal

RN: recién nacido

RNMBP: recién nacido de muy bajo peso, con menos de 1500g al nacer

RNPEB: recién nacido de peso extremadamente bajo, con menos de 1000g al nacer

ROP: retinopatía del prematuro

RPM: rotura prematura de membranas

SDR: síndrome del distress respiratorio

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SENeo: Sociedad Española de Neonatología

SD: desviación estándar

sg: semanas de gestación

SNQ: *Swedish Neonatal Quality Register*

SPSS: *Statistical Package for Social Science*

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria

VMI: ventilación mecánica invasiva

VON: *Vermont Oxford Network*

VPPI: ventilación con presión positiva intermitente

5. INTRODUCCIÓN

5. INTRODUCCIÓN

5.1. Concepto de límites de la viabilidad. Consideraciones éticas y filosóficas

En el campo de la medicina perinatal, el concepto de límites de la viabilidad, conocido también como periviabilidad, se ha definido como aquella etapa de la maduración fetal o las semanas de gestación (sg) a partir de las cuales existe una razonable probabilidad de supervivencia del recién nacido (RN) con mínima morbilidad [2]. De forma global, la etapa perivable se sitúa entre las 22.0sg, antes de las cuales es extremadamente rara la supervivencia, y las 26.0sg, a partir de las cuales la supervivencia es muy probable.

El tema de los límites de la viabilidad está estrechamente vinculado a la bioética, relacionado con la toma de decisiones sobre la aplicación de reanimación neonatal (RCPN) y de medidas de soporte activo al RN. El concepto de morbilidad contiene consideraciones sobre la perspectiva de calidad de vida a largo plazo [3,4]. Ante el escenario de una gestante que ingresa en el hospital con una situación de alto riesgo de parto en edad gestacional (EG) perivable, se inicia un proceso de toma de decisiones, con participación activa de los padres y del equipo obstétrico y neonatal. Se plantean dos opciones: aplicar medidas de RCPN en la sala de partos tras el nacimiento, seguida de medidas de soporte activo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), bajo la premisa de que estas medidas no son fútiles y que la supervivencia sin morbilidad mayor es posible; o bien aplicar medidas de cuidados paliativos, por considerar que la probabilidad de supervivencia sin morbilidad mayor es muy baja. Los médicos obstetras, a su vez, deben haber decidido si es fútil o no administrar tratamientos para mejorar el pronóstico del RN,

como los corticoides prenatales para la maduración de parénquimas fetales o la cesárea como vía de parto.

Los límites de la viabilidad han cambiado a lo largo de las últimas décadas a medida que los avances de la medicina perinatal han permitido la supervivencia de RN cada vez de más prematuros. Actualmente en nuestro país se considera tratar de forma activa al nacimiento a partir de las 22-23sg [5].

El concepto de prematuridad extrema se aplica a los partos que tienen lugar antes de las 28sg. Dado que hemos situado los límites de la viabilidad por debajo de las 26.0sg, a lo largo de este texto el concepto de prematuro extremo se refiere al RN de menos de 26sg.

Aproximadamente un 0.5% de los nacimientos tienen lugar antes del tercer trimestre de la gestación. Estos partos prematuros extremos constituyen la causa más frecuente de mortalidad neonatal y más de un 40% de mortalidad infantil [6]. Las situaciones que conducen al parto en EG periviable son las mismas que las que se han relacionado con el parto prematuro a cualquier EG [7]: el inicio espontáneo del trabajo de parto, la rotura prematura de membranas (RPM), ambas con posible corioamnionitis asociada; la longitud del cuello uterino disminuida; el embarazo múltiple, y las patologías que obligan a finalizar la gestación por riesgo materno (preeclamsia y estados hipertensivos del embarazo) o fetal, o por restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) con alteración grave del patrón hemodinámico. Se correlacionan también con riesgo de parto prematuro: una situación social desfavorable, un índice de masa corporal bajo, la raza negra o el tabaquismo [8]. Sin embargo, la mayoría de las gestantes que debutan con una situación de riesgo de parto prematuro extremo no presentan factores que permitan anticipar la situación.

En España nacen cada año alrededor de 275-300 RN antes de cumplir las 26sg, lo cual representa una prevalencia de 8-9 por cada 10000 RN. La mayoría de ellos nacen en uno de los 64 centros con UCIN

de nivel terciario del total de integrantes de la red neonatal SEN1500 [9]. Algunos de estos centros reciben menos de 1-2 RN prematuros de estas edades extremas al año, por lo que la atención perinatal de estos casos se convierte en una situación excepcional y de las más complejas que se abordan en medicina perinatal.

La información de que disponemos los profesionales a la hora de informar a los padres antes del parto de un RN prematuro extremo está basada en estadísticas, a menudo sin conocimiento de los datos del propio centro, sin conocer aún al paciente y sin poder estimar cuando tendrá lugar el parto. Por todo ello, padres y profesionales nos vemos sometidos a un elevado grado de incerteza [10].

Los datos sobre la mortalidad y supervivencia pueden ser muy variables según la conducta del equipo asistencial, la experiencia del centro, o los RN que se incluyan en el denominador de las estadísticas de supervivencia [11,12]. La pregunta a plantearse a la hora de tomar una decisión sobre la conducta en los límites de la viabilidad debería ser: «¿cuántos RN han sobrevivido entre los que han recibido medidas de RCPN y han ingresado en la UCIN?», en vez de «¿cuántos RN del total de nacidos vivos han sobrevivido?». Si se incluyen en el denominador aquellos RN que no se han reanimado activamente por decisión previa, la supervivencia global será obviamente menor.

Existen modelos estadísticos validados para predecir la supervivencia y evolución favorable por EG, como el propuesto por el *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD)[13], que tiene en cuenta, además de la EG, otros factores: el sexo, la administración de corticoides prenatales y si el embarazo es único o múltiple. Si bien es una herramienta útil para establecer una aproximación al pronóstico, proporciona estadísticas poblacionales y no es útil para predecir el pronóstico a nivel individual. Por tanto, no da una respuesta adecuada a la inquietud de los padres [14].

El manejo perinatal en EG periviable constituye un escenario para el cual la mayoría de profesionales jóvenes han recibido poca formación. Para los profesionales experimentados sigue suponiendo también un reto, no sólo desde el punto de vista asistencial. La situación de un nacimiento en los límites de la viabilidad supone uno de los dilemas éticos y morales más intensos en la medicina perinatal. Los avances experimentados en las últimas décadas, tanto a nivel obstétrico como neonatal, han permitido mejorar la supervivencia de RN con EG cada vez más extremas, no acompañada por una disminución de la morbilidad [15,16] a corto plazo. A medio plazo, no se observa mejoría, pero tampoco aumento de las secuelas del neurodesarrollo en los supervivientes de menos de 25sg [17-19]. Con esta información, nos planteamos: ¿Debemos reanimar activamente a un RN de 22-23sg con la posibilidad de que el tratamiento sea fútil y acabe falleciendo tras haber sufrido dolor y procedimientos invasivos? Y si no aplicamos tratamiento activo, ¿quizá estamos dejando sin posibilidades a un RN que hubiera sobrevivido con una calidad de vida correcta?

El dilema sobre cuál es la EG adecuada para ofrecer medidas de soporte activas al RN puede plantearse también desde un punto de vista filosófico, con el apoyo de la neurociencia. El ser humano se caracteriza por tener consciencia. La consciencia, de forma simple, se puede definir como la capacidad de percibir nuestro cuerpo, nuestros pensamientos y nuestro entorno [20]. Se origina mediante procesos neurobiológicos complejos que tienen lugar en el sistema nervioso central desde etapas tempranas de la vida fetal [21]. Hacia las 24sg, los axones tálamo-corticales invaden el córtex, en un evento crucial de la conectividad. Las fibras somato-sensoriales son las primeras en alcanzar el córtex, permitiendo la aparición de actividad eléctrica espontánea. Un feto puede percibir olores, recordar el sabor del líquido amniótico y reaccionar al sonido desde las 20sg. A partir del tercer trimestre (24-40sg), el feto humano tiene la capacidad de percibir información y de responder a estímulos faciales, diferenciando caras puestas del derecho de caras del revés [22].

Se ha propuesto que la consciencia emerge cuando las conexiones tálamo-corticales son funcionales, y se desarrollan las redes neurales en una interacción constante entre el cerebro, el cuerpo y el entorno. Estas consideraciones pueden aportar argumentos en la definición y toma de decisiones sobre tratamiento activo en fetos o RN en los límites de la viabilidad [21].

5.2. Conceptos de conducta activa perinatal y cuidados paliativos perinatales

El concepto de conducta activa perinatal engloba cualquier acción y/o tratamiento destinado a mejorar la supervivencia y disminuir la morbilidad del RN prematuro. Desde el punto de vista obstétrico implica: el traslado de la gestante en riesgo de parto prematuro a un hospital terciario con UCIN, la administración de tocolisis para frenar la dinámica de parto, antibioterapia para tratar la sospecha o certeza de corioamnionitis y prevenir la infección vertical del RN, la administración de corticoides prenatales para la maduración de parénquimas fetales y, eventualmente, la realización de una cesárea con la intención de prevenir el daño neurológico al RN o en situaciones desfavorables para el parto vaginal. Por parte de neonatología, acciones de conducta activa serían: la administración de medidas de soporte a la transición y RCPN en sala de partos, que comprenden la ventilación con presión positiva intermitente (VPPI), el uso de presión positiva continua nasal (nCPAP), la intubación endotraqueal para el soporte de la vía aérea en casos de fracaso de las medidas previas, la administración de surfactante endotraqueal para el síndrome del *distress* respiratorio (SDR), y el ingreso en la UCIN.

Los cuidados paliativos perinatales son el conjunto de actuaciones obstétricas y neonatales focalizadas en el confort del RN y que no pretenden sostener la vida.

5.3. Evolución histórica en las últimas décadas

En la práctica asistencial, la idea de que la viabilidad se inicia, súbitamente, a las 24sg es obsoleta [23], del mismo modo que quedó obsoleta la idea previa a la década de los años 90 de que la viabilidad se iniciaba a las 25-26s [24]. Un libro de texto neonatal de referencia, en 1971, afirmaba que «los límites de la viabilidad se sitúan, probablemente, a las 28sg y 1000g» [25].

Entre las prácticas más relevantes que han contribuido a mejorar la supervivencia de RN prematuros a EG cada vez más extremas en las últimas tres décadas, destacan: la introducción de los corticoides prenatales para la maduración fetal [26]; el uso de surfactante pulmonar para el tratamiento del SDR [27,28], la prevención y control de la infección vertical [29]; las mejoras en el diagnóstico y manejo de la corioamnionitis materna, implicada en la mayoría de partos prematuros a EG extremas [30]; y el desarrollo de sistemas de ventilación mecánica neonatal invasiva y no invasiva menos lesivos para el pulmón inmaduro [28,31].

Cada vez son más los datos procedentes de centros con experiencia en tratar de forma activa a RN prematuros de 22-23sg que demuestran tasas crecientes de supervivencia con pocas diferencias entre estas semanas y las 24sg. En Japón el límite de la viabilidad cambió de 28 a 24sg en 1977, y en 1991 se desplazó de las 24 a las 22sg [32]. En Europa, los centros de Colonia en Alemania [33] y los del Norte de Suecia [34], y en Estados Unidos el centro perinatal de Iowa [35], han sido pioneros también en el manejo activo de RN prematuros por debajo de las 24sg.

En nuestro país, antes de los años 90 era excepcional ofrecer tratamiento activo a RN de menos de 28sg o con peso al nacer (PN) menor a 1000g [36]. A lo largo de los 90-2000 los límites se situaron en las 24-26sg [37] y progresivamente se han desplazado a EG de 22-23sg [5].

En el Reino Unido, la supervivencia de los RN de 22-23sg aumentó un 6% de media anual entre 2008 y 2014 [38]. En Suecia, entre 2007 y 2018, la supervivencia de los RN de 22-23sg aumentó del 20 al 38%

[15]. En 2006, la red neonatal japonesa sorprendió a la comunidad neonatal internacional reportando tasas de supervivencia del 30% en RN prematuros de 22sg [39]. En algunos centros japoneses, la supervivencia a las 22sg supera en la actualidad el 80% [32].

5.4. Variabilidad entre países y centros

Independientemente de los cambios históricos, la EG a partir de la cual se aplica tratamiento activo en el entorno europeo y occidental, varía según países, y en menor grado según regiones y centros [40-42]. Como se ha comentado previamente, en Suecia [43], Japón [44] y algunos hospitales norteamericanos [41], se aplica tratamiento activo a RN a partir de las 22sg desde hace varias décadas. En Holanda [45] los límites de la viabilidad para conducta activa se han establecido en las 24sg, del mismo modo que en Francia [46,47] hasta hace pocos años. En España, tal como se ha comentado, los límites se han mantenido en las 23-24sg [37] hasta la revisión de las guías en 2021[5].

Obviamente, la conducta perinatal proactiva se asocia a mejor supervivencia y mejores resultados perinatales. Rysavy y colaboradores publicaron un estudio en 2015 basado en datos de RN prematuros de menos de 27sg en 24 hospitales de la red norteamericana *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NICHD)* [41]. A menor edad gestacional, más diferencias entre centros se encontraron en cuanto a proactividad del manejo perinatal. La conducta activa en los RN de 22sg oscilaba entre el 22.1% y el 99.8% según el centro. La supervivencia y supervivencia sin morbilidad mayor globales de la serie se encontraban en un 5,1% y un 3,4% respectivamente en los RN de 22s, y en un 81,4% y un 75,6% respectivamente en los RN de 26sg.

Patel y colaboradores [48] publicaron en 2017 las diferencias entre países en cuanto a conducta activa y supervivencia de RN prematuros extremos (Figura 1). A las 23sg la variabilidad era tan amplia que la

supervivencia se situaba entre un 1% en la cohorte francesa EPIPAGE 2 (2011) y un 64% en Japón (2003-2005). A las 24sg, edad en la cual Francia ya había iniciado conducta activa en el año del reclutamiento de la cohorte EPIPAGE 2, la diferencia se atenuaba a un 31% de supervivencia en EPIPAGE 2 y un 70% de supervivencia en la red japonesa.

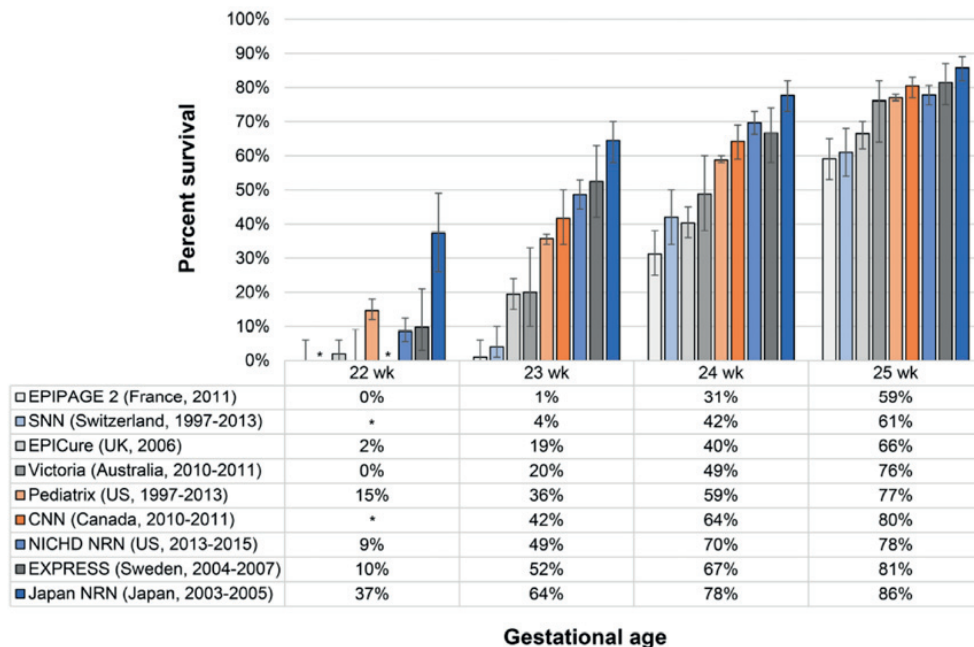


Figura 1. Supervivencia por edad gestacional en RN vivos según estudio de procedencia. Extraída de: Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE. Survival of Infants Born at Perivable Gestational Ages. *Clin Perinatol.* 2017[48]

Japón, país pionero en la conducta activa en RN prematuros de 22-23sg, ha visto descender las tasas de mortalidad de esta población en las últimas décadas [49]. A las 22sg, de un 62,8% en 2003-2004 a un 40% en 2017-2018. La supervivencia de los RN con 23sg en este país se sitúa, según datos de 2017-2018, en un 80%; a las 24-25sg es del 90% y a las 26-27sg del 95%.

En Suecia, antes de la homogeneización de guías a nivel nacional en 2016 [43,50], las diferencias regionales en la supervivencia de RN prematuros de menos de 27sg eran significativas. Mientras las regiones del norte eran «proactivas», es decir, con una conducta activa prenatal en todos los RN, las del sur se definían como «selectivas y activas», individualizando la conducta según el estado del RN y haciendo un uso restrictivo de intervenciones prenatales como la cesárea. La estrategia perinatal proactiva demostró aumentar el número de RN vivos y mejorar sus condiciones postnatales y supervivencia sin evidencia de aumento de morbilidad en supervivientes a un año de vida [34]. Resultados similares fueron publicados en el Reino Unido [51]; de la cohorte EPICURE2, reclutada en 2006, sólo un 26% de los RN de 24 a 26sg nacieron en centros de nivel terciario. El nacimiento en un centro terciario, especialmente en los de alta actividad perinatal, se correlacionó positivamente con la supervivencia sin aumento de la morbilidad. El proyecto MOSAIC (*Models of Organising Access to Intensive Care for Very Preterm Babies in Europe*) sobre la atención médica y morbilidad y mortalidad de RN muy prematuros en 10 regiones europeas, puso de manifiesto notables diferencias en las prácticas obstétricas (administración de corticoides, traslado de la gestante a centro de nivel terciario, cesárea) entre regiones [52], así como una falta de homogeneidad en los criterios que definen el nivel asistencial de las UCIN [53].

La Figura 2 muestra la supervivencia por EG en prematuros extremos en España, según datos obtenidos de la red española SEN1500 en el periodo 2010-2019 [54]. A las 22sg, en España no se adopta conducta activa en la mayoría de casos y la supervivencia es excepcional, por lo cual los datos de <24sg corresponden mayormente a 23sg. A esta EG, y a pesar del aumento en los últimos años, la supervivencia se mantiene por debajo del 31%. Y a las 24sg es inferior al 50%.

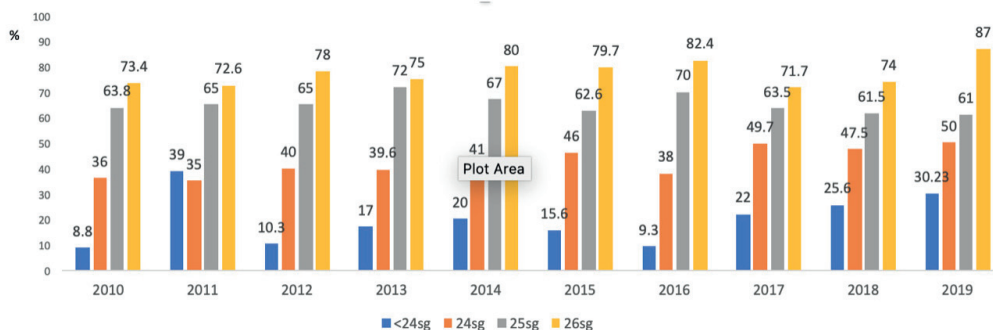


Figura 2. Supervivencia (%) por edades de gestación, SEN1500, 2010-2019

5.5. Factores pronósticos

Las decisiones sobre ofrecer o no tratamiento activo a RN prematuros en los límites de la viabilidad se han basado tradicionalmente en la EG, con escasa evidencia que soporte este modelo de toma de decisiones [55]. Además, el cálculo de la EG puede estar sujeto a un error de estimación de hasta 1-2 semanas en casos de gestaciones poco o mal controladas [56,57], por lo cual basar decisiones terapéuticas de trascendencia sólo en este parámetro no se considera actualmente adecuado o incluso injusto desde el punto de vista bioético [58].

Existen otros factores que determinan el pronóstico de estos pacientes. Numerosos estudios los han investigado, tomando como variables principales la supervivencia, la supervivencia sin morbilidad neonatal mayor (MNM) y la supervivencia sin secuelas neurológicas graves [59-63]. Los factores principales correlacionados de forma positiva con estas variables son: la administración de corticoides prenatales, el sexo femenino, el peso al nacer, la condición de embarazo único, la «intensidad» de actividad perinatal del centro y la ausencia de malformaciones congénitas mayores. En cuanto a la EG, cada día que se suma a las semanas completas de EG supone un aumento de probabilidad de supervivencia.

La supervivencia sin MNM hace referencia a la condición del RN al alta de la unidad neonatal. Implica, en la mayoría de estudios, que el

RN está vivo al alta de la UCIN o en el momento de la evaluación, sin los diagnósticos de: retinopatía del prematuro (ROP) grado 3 o superior [64]; displasia broncopulmonar (DBP) moderada o grave, definida como la necesidad de soporte con oxigenoterapia o presión positiva a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM) [65]; enterocolitis necrotizante (ECN) que haya precisado tratamiento quirúrgico[66]; hemorragia intraventricular (HIV) grado 3-4 [67] o leucomalacia periventricular (LPV) [68]. La HIV grado 3-4 y la LPV se engloban bajo el concepto de lesión cerebral mayor (LCM).

A continuación, se comenta el papel de cada uno de los factores citados sobre las variables supervivencia y supervivencia sin MNM.

5.5.1. Corticoides prenatales

La administración de corticoides prenatales en partos prematuros ha demostrado disminuir la mortalidad neonatal, el SDR y la HIV [69].

El corticoide usado habitualmente es la betametasona, que se administra por vía intramuscular. El máximo efecto se consigue con la administración de una tanda completa de betametasona (2 dosis de 12 mg separadas por 24 horas), en los 7 días previos al nacimiento. Las guías europeas de manejo de prevención del SDR recomiendan la administración de una segunda tanda en caso de que persista el riesgo elevado de parto prematuro por debajo de las 32sg y hayan transcurrido 7-14 días desde la primera tanda [28].

Sin embargo, el beneficio de los corticoides prenatales en EG extremas no está basado en evidencia de calidad potente, y, aunque es plausible biológicamente, ha sido motivo de controversia [70]. La mayoría de estudios aleatorizados con muestras poblacionales grandes incluyen un escaso número de RN prematuros nacidos a las 22-23sg. Los beneficios de los corticoides prenatales a estas EG se basan en estudios observacionales retrospectivos [71-75], que sin embargo son cada vez más numerosos.

Según datos de la NICHD obtenidos en 2006-2011, en un estudio que incluyó 1119 RN de 23sg, la administración de corticoides prenatales, en los que fueron tratados de forma proactiva, mejoró la supervivencia un 7,1% y la supervivencia sin discapacidad mayor un 6,4% [76].

En un estudio prospectivo de cohorte norteamericana de 120000 RN prematuros de <34sg, que incluía 1200 RN prematuros nacidos a las 23sg [77], se demostró también asociación entre corticoides prenatales y menor mortalidad. El número necesario a tratar (NNT) disminuyó de forma exponencial a medida que descendía la EG: de 6 a las 23sg y 798 a las 34sg. En este mismo estudio se demostró un beneficio de los corticoides prenatales sobre morbilidades neonatales como la ECN, la HIV y la ROP.

En un estudio retrospectivo que incluyó 3522 RN prematuros de 22sg procedentes de diferentes regiones de USA, nacidos en 2016-2020, el uso de corticoides prenatales se asoció a una probabilidad de supervivencia 3 veces mayor (OR 3,5; IC 95% 3.0-4.1; $p < 0.001$) [78] y el beneficio se mantenía en los RN de <500g (OR 3.8; IC 95% 3.0-4,7; $p < 0.001$)

En el último estudio publicado por la red del NICHD sobre los corticoides prenatales en EG extremas, se incluyen 431 RN prematuros nacidos a las 22.0-23.6sg y que habían recibido corticoides entre las 21 y las 22.6sg [79]. La supervivencia fue del 53.9% en los que recibieron una tanda completa de corticoides, y del 37,5% en los que no recibieron ninguna dosis o sólo una. Asimismo, la administración de corticoides prenatales aumentó la probabilidad de supervivencia sin MNM (OR ajustado 2.74; IC 95% 1.19-6.30).

Los resultados de estos estudios sugieren la eficacia de los corticoides prenatales a EG extremas, con un beneficio incluso mayor que a EG más avanzadas, y han motivado cambios en las guías de actuación en EG periviables.

5.5.2. Sexo

Desde que Naeye, en 1971 [80], describiera la mayor frecuencia de sexo masculino en autopsias de fetos y RN fallecidos, se ha asociado el sexo femenino a mejor evolución perinatal. Los estudios de morbimortalidad neonatal en poblaciones de RN prematuros extremos demuestran de forma uniforme el papel protector del sexo femenino, no sólo en disminución de la morbilidad neonatal y en supervivencia, sino en mejor evolución del neurodesarrollo [81-84]. Se ha equiparado el sexo femenino al efecto protector de nacer con una semana más de gestación o con 100g más de PN [82]. La madurez pulmonar, en los últimos dos meses de gestación, se «adelanta» una semana en sexo femenino. Los varones, además, están sometidos a mayores niveles de andrógenos y de factor inhibidor Mulleriano, que afectan negativamente a la producción de surfactante. Su mayor inmadurez pulmonar sería uno de los condicionantes de su peor evolución [83]. Se ha descrito también una respuesta atenuada a los corticoides prenatales en la placenta de los varones [85] y que la respuesta antioxidante a los corticoides sucede antes en el sexo femenino [86]. En los primeros minutos tras el parto, las niñas alcanzan antes que los varones los rangos de saturación de oxígeno correctos [87].

Los avances en el manejo de los RN prematuros han estrechado las diferencias de pronóstico entre sexos, beneficiando de forma relativa al sexo masculino [88], especialmente en términos de mortalidad, SDR y DBP, aunque no en otras morbilidades [81]. A EG gestacionales extremas, sin embargo, las diferencias entre sexos persisten, con ventaja para el sexo femenino [89-91].

En un estudio reciente basado en la red española SEN1500 y en la iberoamericana NEOCOSUR, con un total de 10565 RN prematuros de 24 a 30sg, las niñas mostraron una mayor probabilidad de supervivencia sin LCM (1,05, IC 95% 1,02-1,08), sin morbilidad mayor (1,14, IC 95% 1,07-1,21) y sin DBP (1,11, IC 95% 1,07-1,16), además de un menor riesgo de ECN [91].

En una cohorte de 4446 RN de 22 a 26sg del NICHD, el sexo femenino mostró menor mortalidad (OR 0.64, IC 95% 0.55-0.75) y menor riesgo combinado de mortalidad o discapacidad mayor a los 18-22 meses de edad corregida (OR 0.55, IC 95% 0.48-0.65) [13].

En la cohorte EXPRESS [92], formada por RN prematuros de menos de 27sg en Suecia, 2004-2007, con 497 supervivientes de un total de 638, el sexo masculino se encontraba entre los factores asociados con mayor riesgo de supervivencia con MNM. Otros factores fueron la menor EG, menor PN, la persistencia del conducto arterioso (DAP) y la mayor duración de la ventilación mecánica invasiva (VMI).

5.5.3. Peso al nacer (PN)

El PN está inversamente relacionado con la mortalidad y la morbilidad neonatal a todas las EG. El concepto de bajo peso neonatal se confunde a menudo con el de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). La mayoría de estudios recogen la variable del PN y no el RCIU. Aunque ambos están relacionados, el primero implica simplemente una clasificación del RN en base a percentiles de peso, y puede ser causado o no por RCIU. El RCIU comporta una situación adversa prenatal, ya sea intrínseca (anomalías genéticas o cromosómicas) o extrínseca (infecciones intrauterinas o anomalías del flujo placentario con posible asociación a patología materna y estados hipertensivos) que produce hipoxia fetal crónica [93,94]. La presencia de RCIU aumenta la mortalidad y morbilidad neonatales en RN prematuros [95,96], además de comportar un mayor riesgo de alteración del neurodesarrollo a largo plazo [93,94,97].

En el citado estudio de Tyson del NICHD [13], por cada 100g de peso en el PN, descendía el riesgo de mortalidad (OR 0.6, IC 95% 0.55-0.65) y el de mortalidad o discapacidad mayor a los 18-22 meses de edad corregida (OR 0.61, IC 95% 0.56-0.66), y el peso de esta variable en el pronóstico era similar al de la EG.

El estudio italiano ACTION (*Accesso alle Cure e Terapie Intensive Ostetrico-Neonatal*) [60], mostró una asociación entre un PN en z-score inferior a -1 y un mayor riesgo de mortalidad neonatal por asfixia intraparto, sepsis tardía, complicaciones respiratorias y gastrointestinales.

El proyecto europeo MOSAIC [98], en prematuros de 22 a 31.6sg, demostró una mortalidad mayor en RN con PN inferiores al percentil 25 comparados con percentiles 50-74 (OR ajustada de 3.98, IC 95% 2.79-5.76 para percentil <10 y OR ajustada de 2.15, IC 95% 1.54-3.00 para percentiles 10-24). La tasa de BDP descendía a medida que el peso aumentaba.

5.5.4. Pluralidad. Embarazo de feto único versus múltiples

Los RN prematuros nacidos antes de las 26sg tienen un riesgo mayor de mortalidad si provienen de un embarazo múltiple (EM) [99-102]

El EM comporta riesgos asociados, como la monocorionicidad, una mayor incidencia de anomalías congénitas y de RCIU con discordancia de peso entre gemelos [103]. Sin embargo, la desventaja en mortalidad para los RN de EM persiste cuando se excluyen las anomalías congénitas. Se ha sugerido también una menor eficacia de los corticoides prenatales en el EM, en relación a factores farmacocinéticos, por una vida media más corta y un mayor volumen de distribución en gemelos [104]. Sin embargo, otros estudios no han confirmado esta hipótesis, y han demostrado eficacia similar de los corticoides en la prevención del SDR en EM y en fetos únicos [105,106].

A EG mayores de 28sg, la evolución de los RN de EM es igual o incluso mejor que la de los únicos [61]. Dado que un porcentaje elevado de EM proceden de técnicas de reproducción asistida, y además son embarazos considerados de alto riesgo, suelen ser objeto de un mejor control prenatal [107].

¿Qué ocurre en los límites de la viabilidad que explique la mayor mortalidad neonatal en EM? Una de las hipótesis sugeridas por algunos

autores es el hecho de que el nacimiento simultáneo de 2 o más prematuros extremos supone un reto asistencial de tal magnitud que puede mermar la calidad de la asistencia sanitaria [102,103]. En una serie de Australia y Nueva Zelanda, los progresos en el cuidado perinatal del EM en las últimas décadas resultaron en la desaparición de las diferencias entre RN múltiples y únicos, nacidos prematuros extremos, en mortalidad y morbilidad neonatal [108]. En la mayoría de estudios, a menos de 25sg, persisten las diferencias en cuanto a mayor mortalidad en EM [109]. En la cohorte sueca EXPRESS, el análisis de factores relacionados con la morbilidad mostró una disminución de la probabilidad de supervivencia sin MNM en los RN procedentes de EM (OR 0.7, IC 95% 0.4-1.0) [92].

5.5.5. Intensidad de actividad perinatal e «intención de tratar»

Las diferencias entre hospitales en cuanto a protocolos de actuación en los límites de la viabilidad y el número de gestantes y RN que se atienden anualmente a estas EG influyen en la morbilidad y mortalidad de los RN.

El nacimiento de un RN prematuro extremo en un hospital no terciario, y su traslado post parto a una UCIN de nivel terciario, aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad neonatal, aunque el traslado se lleve a cabo en las primeras 24 horas y corrigiendo el resto de factores de riesgo [110-112]. Se ha demostrado que el hecho de ser trasladado a una UCIN terciaria después de nacer, en vez de nacer ya en la misma, puede tener un impacto negativo en el neurodesarrollo de los supervivientes [113]. Por ello, las guías recomiendan el traslado de la gestante al hospital terciario antes del parto.

En 2004, Häkansson y cols [34], demostraron por primera vez que las estrategias proactivas perinatales aumentaban el número de RN vivos a las 22-27.6sg y mejoraba su situación postnatal, sin evidencia de aumento de la morbilidad en supervivientes a 1 año de edad. El estudio se llevó a cabo en RN prematuros nacidos de 1985 a 1999 en unidades

de Suecia. A pesar de la tendencia a la unificación de guías en el país, las diferencias entre regiones persisten, tanto en lo referente a las prácticas obstétricas como a las neonatales, y se relacionan con diferencias en la evolución de los niños a medio-largo plazo [50].

Rysavy y colaboradores [41], en el estudio publicado en 2015 con datos de 24 hospitales de la red NICHD, demostraron que las tasas de tratamiento activo del hospital explicaban el 78 y el 75% respectivamente de la supervivencia y la supervivencia sin discapacidad en los RN de 22 y 23sg. A las 22sg, existía una gran variabilidad entre centros en cuanto a decisión de tratar (22.1% con rango intercuartil de 7.7% a 100%), mientras que esta variabilidad se reducía a prácticamente cero a las 26sg.

Un estudio elaborado en la red neonatal suiza [63], clasificó a las UCIN como de «alta actividad» o de «baja actividad» usando un score de actividad perinatal basado en factores obstétricos (RN en el propio centro por madre trasladada a nivel terciario, tanda completa de corticoides prenatales, parto por cesárea), y neonatales (VPPI, nCPAP, compresiones cardíacas en sala de partos, adrenalina en sala de partos, ingreso en la UCIN). En los centros con alta actividad, la mortalidad neonatal fue significativamente menor (OR ajustada 0,22; IC 95% 0.16-0.32), tanto en la cohorte de 22 a 25sg como en la de 26-27sg. Y no se encontró asociación entre la intensidad de actividad perinatal y la supervivencia con morbilidad mayor o alteración del neurodesarrollo a los 24 meses de edad corregida.

En las cohortes de RN prematuros inglesa (EPICURE 2) [51] y francesa (EPIPAGE 2) [114], se han corroborado las diferencias en la evolución perinatal en relación al centro de nacimiento, concretamente en relación a la intensidad o calidad del cuidado perinatal. La cohorte EPICURE 2, formada por prematuros de 22 a 26sg, se reclutó en 2006 en 182 hospitales del Reino Unido. Sólo un 56% nacieron en hospitales con UCIN nivel terciario. El nivel de actividad perinatal se clasificó en alto,

medio o bajo según dos parámetros: el número de médicos especialistas con más del 50% de tiempo de dedicación completa a la neonatología y el número de días anuales de ventilación mecánica invasiva (VMI) y no invasiva en la UCIN. Nivel alto se definía como >2000 días de ventilación y más de 4 médicos; nivel medio como 500-1999 días de ventilación y al menos un médico, y nivel bajo como <500 días de ventilación y ni siquiera un médico en dedicación de más del 50%. Comparando entre sí los centros terciarios, nacer en un hospital de alta actividad se asoció a menor riesgo de mortalidad. (OR ajustado 0.68, IC 95% 0.52-0.89) sin aumento de la morbilidad.

La cohorte EPIPAGE 2 reclutó para seguimiento prospectivo a los RN prematuros de 24 y 25sg nacidos en 2011 en Francia [115]. En ese momento, la RCPN activa por debajo de las 24sg no estaba recomendada en este país. En un estudio de correlación entre intensidad del cuidado perinatal y evolución a los 2 años de edad corregida [114], se definió una ratio de intensidad de cuidados perinatales en base al cociente RN de 24-25sg ingresados en la UCIN/ RN vivos de 24-25sg. Aunque el manejo activo se asoció a mayor supervivencia sin morbilidad, comparando UCIN de alta con las de baja intensidad de actividad, no se encontraron diferencias en cuanto a evolución neurosensorial a los 2 años.

En la red española SEN1500 [9], las UCIN participantes se catalogan en dos categorías según el número de ingresos anuales de RN prematuros con peso <1500: menos de 50 ingresos por año o más de 50 ingresos por año. Hasta el momento no se ha estudiado, en nuestro país el peso de esta variable en la supervivencia y morbilidad de los RN prematuros extremos.

5.5.6. ¿Cuál es el peso de los diferentes factores pronósticos?

Rysavy y colaboradores [59] estudiaron un modelo predictivo de supervivencia basado en 3 cohortes de RN prematuros extremos de 19 UCIN de la red norteamericana Vermont Oxford Network (VON). El modelo de predicción, opuesto al modelo clínico basado sólo en la EG, considera los otros factores: corticoides prenatales, sexo femenino, embarazo múltiple, PN y hospital donde tiene lugar el parto. La EG y el hospital del parto son los dos factores con una asociación más fuerte: tienen, cada uno, un peso del 20% en el modelo predictivo, y el resto de factores combinados el 60%.

5.6. Guías de actuación perinatal

Las guías de manejo perinatal en los límites de la viabilidad suelen definir una «zona gris», que sería aquella franja de EG en la cual la decisión sobre la aplicación o no de conducta activa se basará en un proceso de toma de decisiones compartida entre padres y equipo asistencial. En los últimos años, las sociedades científicas de diversos países han actualizado las guías de manejo en la prematuridad extrema o en los límites de la viabilidad. La mayoría de guías han sido elaboradas de forma conjunta entre sociedades obstétricas y neonatales, en lo que constituye un enfoque perinatal [43,116-122]

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones de guías vigentes o actualizadas en los últimos años en diversos países occidentales.

Tabla 1. Resumen de guías internacionales en manejo perinatal en los límites de la viabilidad

	Anteparto	Posparto-RN	Consideraciones
Suecia, SNQ 2016 [43]	<ul style="list-style-type: none"> • Traslado de la gestante a centro terciario: a partir 22.0sg. • Corticoides: considerar a partir de 22.0sg, recomendados a partir de 23.0sg • Cesárea: considerar a partir de 23.0sg 	Conducta activa: <ul style="list-style-type: none"> • Considerar a partir de 22.0sg • Recomendada a partir de 23.0sg • Siempre a partir de 24.0sg 	Toma de decisiones consensuada con los padres. NO suelen existir discrepancias a partir de 23.0sg <ul style="list-style-type: none"> • Gestionar posibles discrepancias entre equipo obstétrico y neonatal
Canadá 2017 [116]	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar corticoides y traslado a centro terciario a partir de 22sg • Cesárea: no recomendada en general a menos de 26sg 	<ul style="list-style-type: none"> • 23sg o peso < 350g: cuidados paliativos • 23.0-24.6 o 25sg con RCIU grave: zona de decisión compartida con los padres • A partir de 25.0sg y de 24.0sg con corticoides antenatales administrados: conducta activa 	Considerar otros factores pronósticos: RCIU con alteración del <i>Doppler</i> fetal, corioamnionitis, anomalías congénitas y nivel asistencial del centro.
Victoria, Australia, 2020 [117]	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar corticoides a partir de 21.5-22sg • Traslado a centro terciario a partir de 22.0sg • Cesárea: decisión individualizada, sin claro beneficio ante de las 24.6sg 	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de 22sg: no indicada conducta activa • 22.0-22.6sg: recomendados cuidados paliativos, pero respetar deseos de los padres tras proceso de decisión compartida • 23.0-23.6sg: opción de conducta activa o cuidados paliativos según deseos de los padres tras proceso de decisión compartida • 24.0-24.6sg: conducta activa, pero respetar deseos de los padres tras proceso de decisión compartida • A partir de 25.0sg: conducta activa siempre 	Considerar otros factores pronósticos en la toma de decisiones, no sólo la edad gestacional: nivel asistencial del centro, sexo, peso estimado, embarazo único o múltiple, anomalías congénitas, corticoides administrados.

Tabla 1. Resumen de guías internacionales en manejo perinatal en los límites de la viabilidad. *Continuación*

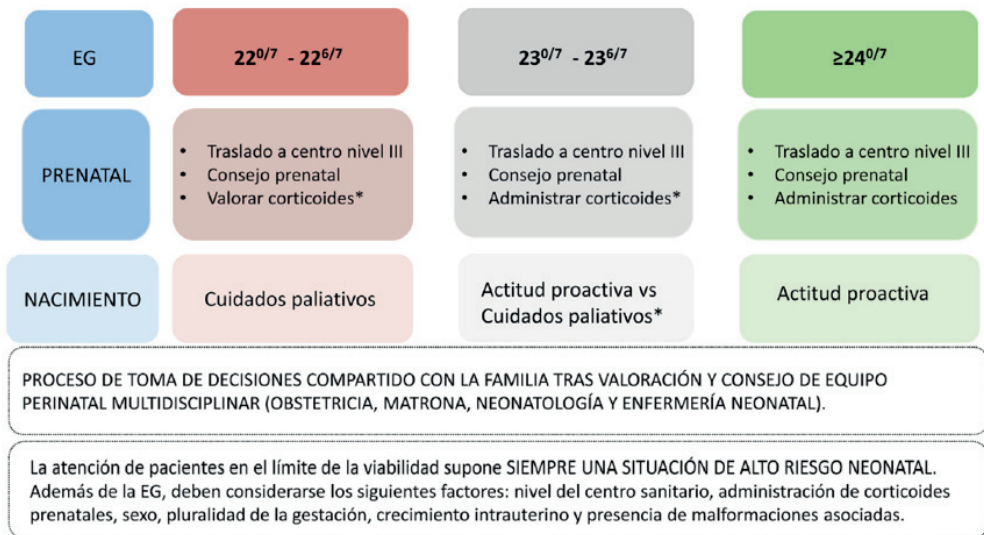
	Anteparto	Posparto-RN	Consideraciones
Queensland, Australia, 2020 [118]	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides a partir de 22.0sg • Recomendado traslado a centro terciario a no ser que exista riesgo para la madre, o que se hayan consensuado cuidados paliativos. Considerar el traslado aunque se opte por cuidados paliativos para optimizar información a familia y atención perinatal 	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de 22sg: no indicada conducta activa • 22.0-22.6sg: recomendados cuidados paliativos, pero respetar deseos de los padres tras proceso de decisión compartida • 23.0-23.6sg: opción de conducta activa o cuidados paliativos según deseos de los padres tras proceso de decisión compartida • 24.0-24.6sg: conducta activa, pero respetar deseos de los padres tras proceso de decisión compartida • A partir de 25.0sg: conducta activa siempre 	
Francia, 2020 [119]	<ul style="list-style-type: none"> • Traslado a centro terciario a partir de 23.0sg • Administrar corticoides a partir de 23.0sg independientemente de la conducta que se consensue en el RN 	<ul style="list-style-type: none"> • Proceso de decisión compartida con los padres no sólo basado en la edad gestacional, sino incluyendo otros factores pronósticos. • Se optará por conducta activa en el RN o por cuidados paliativos en base al proceso previo de decisión. 	La guía se centra en EG < 26.0sg, y no especifica conducta según EG, sino basada en estimación sobre pronóstico y en decisión consensuada.
Holanda, 2010 [120]	<ul style="list-style-type: none"> • Traslado a centro terciario a partir de 23.4sg • Corticoides a partir de 23.5sg • Cesárea recomendada a partir de 24.0sg 	<ul style="list-style-type: none"> • Conducta activa a partir de 24.0sg 	Posible reconsideración de las guías en años próximos incluyendo factores pronósticos y no basadas sólo en EG.

Tabla 1. Resumen de guías internacionales en manejo perinatal en los límites de la viabilidad. *Continuación*

	Anteparto	Posparto-RN	Consideraciones
BAPM, 2019 [121]	<p>Se definen 3 escenarios, según EG y factores pronósticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modificables: corticoides, centro de nacimiento • No modificables: días de EG que pasan de las semanas completas, sexo, pluralidad (únicos o múltiples), crecimiento fetal 	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto riesgo (>90%) de mortalidad o supervivencia con discapacidad grave: 22.0-24sg con factores desfavorables; algunos de 23.0-23.6sg con factores desfavorables, como RCIU; unos pocos de ≥ 24.0sg con factores desfavorables, como RCIU: <ul style="list-style-type: none"> • Cuidados paliativos • Riesgo alto (50-90%) de mortalidad o supervivencia con discapacidad grave: 22.0-23.6sg con factores favorables; algunos de ≥ 24.0sg con factores desfavorables y comorbilidades: <ul style="list-style-type: none"> • Individualizar: toma de decisión compartida con padres: optar por conducta activa o por cuidados paliativos según sus deseos. • Riesgo moderado (<50%) de mortalidad o supervivencia con discapacidad grave: la mayoría de ≥ 24.0sg; algunos de 23.0-23.6sg con factores favorables. <ul style="list-style-type: none"> • Conducta activa 	<p>En todas las situaciones, reconsiderar actitud terapéutica según evolución de los factores pronósticos y el proceso de toma de decisiones compartido con los padres</p>
Alemania, 2015 [122]		<ul style="list-style-type: none"> • «Zona gris» de decisión compartida con los padres: 22.0-23.6sg • Conducta activa a partir de 24.0sg 	

Abreviaturas: SNQ=Swedish Neonatal Quality Register; RCIU=retraso del crecimiento intrauterino; BAPM=British Association of Perinatal Medicine.

Las guías del Grupo de Reanimación de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) vigentes hasta 2021 situaban la «zona gris» en las 23-24sg [37]. En la última actualización de estas guías, elaborada el 2021 y publicada en 2022, «la zona gris» de decisión compartida se limita a las 23sg [5] y se recomienda la conducta activa en todos los casos a partir de las 24sg. Las recomendaciones se resumen en la Figura 3.



*Según opinión de la familia y valoración de factores de riesgo

Figura 3. Proceso de toma de decisiones multidisciplinar, compartido con la familia en pacientes en el límite de la viabilidad. EG=edad gestacional. Extraído de: Zeballos Serrato et al. An Pediatría 2022[5]

La modificación principal introducida en las nuevas guías españolas es la incorporación de los factores que determinan el pronóstico en la toma de decisiones individualizada, y la recomendación de no basar la decisión sólo en la EG. Hacen hincapié también en el trabajo multidisciplinar y la coordinación entre equipos obstétrico y neonatal. Y sugieren valorar la administración de corticoides prenatales a partir de las 22.0sg. Los corticoides no se consideran un tratamiento necesariamente vinculado a la conducta proactiva neonatal si el parto se produce antes de las 23sg, sino como una medida para situar al RN en una probabilidad de

mejor pronóstico si nace finalmente en una EG en la cual la decisión compartida ha sido la de tratamiento activo.

A diferencia de las guías que se han comentado previamente, que se han desarrollado de forma independiente para abordar el tema de la conducta perinatal en los límites de la viabilidad, las recomendaciones españolas forman parte de la guía del Grupo Español de Reanimación Neonatal de la SENEo, en la cual la atención al RN prematuro extremo es un apartado, y han sido elaboradas exclusivamente por médicos neonatólogos, sin participación de obstetras. Paralelamente, la guía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) sobre el manejo del parto prematuro, actualizada en 2020 [123], aconseja la administración de corticoides prenatales a partir de las 24.0sg. En las 23.0-23.6sg, deja la decisión consensuada en manos de neonatólogos y familia, y aconseja los corticoides sólo si se anticipa un parto inminente, y el pronóstico de los RN de 23sg en el centro donde se va a producir el parto justifica una conducta activa. Aunque la guía obstétrica aconseja el traslado de la gestante con riesgo de parto prematuro a un centro terciario dotado de UCIN, no especifica a partir de qué EG se deben trasladar. Es decir, los dos factores pronósticos modificables (corticoides prenatales y traslado de la gestante) están supeditados a que se decida previamente conducta activa en el RN.

5.7. Importancia de la coordinación obstétrica-neonatal

Se ha demostrado que las discordancias entre los equipos obstétrico y neonatal empeoran el pronóstico del RN [76,124]. Un ejemplo es supeditar la administración de corticoides prenatales a que se pacte una conducta activa irrevocable en el RN, en lugar de contemplarlos como una oportunidad de situarlo en una zona de mejor pronóstico y demorar la decisión de conducta al nacer en función de la EG a la cual se produzca el parto finalmente y las condiciones en que nazca.

Las diferencias de enfoque se dan con frecuencia entre equipos obstétricos y neonatales, pero también entre diferentes estamentos profesionales (enfermeras, médicos, profesionales con menos o con más experiencia) [125-127], y se explican, en gran medida, por una diferente percepción sobre el pronóstico de supervivencia y calidad de vida, que en general suele ser peor percibido por los colectivos obstétricos que por los neonatales [126]. Por otro lado, algunas actuaciones prenatales que suponen escaso riesgo para la madre gestante (administración de corticoides, antibióticos, sulfato de magnesio para neuroprotección fetal, tocolisis) pueden ser fáciles de asumir. La cesárea implica mayor dificultad técnica, dado que a estas EG se realiza por incisión vertical implicando el *fundus* uterino y comporta mayor riesgo materno a corto plazo y riesgo para la salud reproductiva a largo plazo [128,129]. Por ello, genera mayor controversia [130]. En el caso de los fetos en posición de nalgas, por debajo de las 28sg, la cesárea ha demostrado reducir el riesgo de mortalidad un 41% y el de HIV un 49% [129]. Se aconseja considerar por separado las decisiones sobre el uso de corticoides y la cesárea [73].

La «intención de tratar» hace referencia al manejo proactivo perinatal coordinado entre obstetras y neonatólogos, y de ámbito territorial-regional para garantizar el traslado prenatal de la gestante y la administración de corticoides temprana. Esta «intención» ha demostrado mejorar la supervivencia y supervivencia sin morbilidad de los RN prematuros extremos. Se ha sugerido que los RN que nacen en centros con manejo menos proactivo y menor experiencia pueden ser víctimas de profecías auto-cumplidas sobre no supervivencia o supervivencia con mayor grado de discapacidad [131].

5.8. Evolución a largo plazo. Perspectiva de los padres. Calidad de vida

Los estudios de seguimiento de niños supervivientes tras haber nacido prematuros extremos se han basado tradicionalmente en medidas

objetivas de la función motora y cognitiva mediante escalas. Las más habitualmente usadas son la *Gross Motor Functional Classification System (GMFCS)*[132] para el desempeño motor, la Escala Bayley (*Bayley Scales for Infant Development III - BSID III*) [133] para evaluar el desempeño cognitivo, y tests de inteligencia en niños mayores. El retraso severo del neurodesarrollo se define como una puntuación de la BSID III inferior a 70 o inferior a 2 desviaciones estándar (DE) bajo la media, un coeficiente de inteligencia (CI) inferior a 3 DE bajo la media, una parálisis cerebral que impide la deambulación (GMFCS de 4 o 5), un déficit visual severo y/o un déficit auditivo a pesar de amplificación con audífonos. Y el retraso moderado del neurodesarrollo incluye la puntuación en la BSID II entre 70-84 o entre 1 y 2 DE bajo la media, un CI entre 2 y 3 DE bajo la media, una parálisis cerebral que no impide la deambulación (GMFCS 2 o 3), un déficit visual moderado y una pérdida auditiva que se recupera con amplificación [134].

Los resultados a largo plazo dependen en gran medida del país de origen y de la conducta perinatal, como se ha comentado. En general, la mayoría de estudios demuestran un aumento progresivo en el tiempo de la supervivencia de los RN prematuros extremos a medida que las guías disminuyen la EG a partir de la cual se considera ofrecer tratamiento activo, sin que se observe un aumento de secuelas del neurodesarrollo.

La guía inglesa de la BAPM, en 2021[121], incluye infografía sobre el riesgo de discapacidad grave en supervivientes según EG: 1 de cada 3 niños a las 22.0-22.6sg; 1 de cada 4 a las 23.0-23.6sg; 1 de cada 7 a las 24.0-25.6sg, y 1 de cada 10 a las 26.0-26.6 semanas. Los datos se basan en 4 grandes estudios: la cohorte EPICURE-2 inglesa [135], de niños nacidos en 2006 y seguidos hasta los 3 años; la cohorte sueca EXPRESS [136], de niños nacidos en 2004-2006 y seguidos hasta los 2,5 años; la red norteamericana NICHD [137], con niños nacidos en 2011 y 2015 y evaluados a los 2 años, y un metaanálisis internacional [138] incluyendo estudios de niños nacidos en 1995-2007, evaluados a los 4-10 años.

En España existe un protocolo de seguimiento de los RN de menos de 1500g o menos de 32sg elaborado por la SENEo [139]. Sin embargo, los programas de seguimiento de los prematuros extremos no son uniformes entre centros [140]. Se han publicado pocos estudios en nuestro país sobre el seguimiento a largo plazo, y procedentes de centros únicos [141]. La red SEN1500 permite introducir los datos de seguimiento a los 24 meses de edad corregida, pero se incluyen menos de un 50% de los RN que se habían incluido al alta de la unidad neonatal. Los estudios publicados en nuestro país hacen referencia al estado al alta de la unidad neonatal, sin datos nacionales sobre el seguimiento a largo plazo. En 2007-2011, la supervivencia sin MNM en una cohorte de 2937 RN de 22-26sg, fue del 21,2% [142] En 2013-2016, en un estudio comparativo entre la red española SEN1500 y la Neocosur latinoamericana, la supervivencia sin MNM en los prematuros extremos nacidos en España fue del 12,1% a las 26sg, 7,1% a las 25sg y 2% a las 24sg. Y la supervivencia sin LCM del 46% a las 26sg, 32,7% a las 25sg y 20,3% a las 24sg [61].

Sin embargo, a la hora de asesorar a los padres y tomar decisiones ante el nacimiento de un RN prematuro extremo, usamos el concepto de «calidad de vida» (QoL por sus siglas en inglés). Y este concepto no se ha medido de forma habitual en los numerosos estudios de cohortes de prematuros publicados hasta la actualidad. Aunque no existen instrumentos específicos de medida de QoL, se han usado cuestionarios genéricos, muchos de ellos diseñados por los propios pacientes o por sus familias [143,144].

La calidad de vida sólo puede ser descrita por los que la viven, y a menudo se extrapola el concepto en base a creencias propias o a resultados de estudios que no han puesto el foco en este concepto. El daño biológico no necesariamente se asocia a una peor calidad de vida. La calidad de vida percibida por los niños y adultos que fueron prematuros, o por sus cuidadores, mejora con los años y no parece diferenciarse de la de los que nacieron a término, a raíz de los resultados del número creciente de estudios que la evalúan [145].

Por todo ello, se aconseja introducir la medida de la QoL en los estudios de seguimiento de los niños y adultos supervivientes de prematuridad extrema, tanto la que perciben ellos mismos como la que perciben sus cuidadores.

5.9. La visita de asesoramiento prenatal y el proceso de toma de decisiones

Según la Academia Americana de Pediatría, la toma de decisiones sobre la conducta a tomar en los RN que nacen en EG periviable debería basarse en información de calidad, ser correcta desde el punto de vista ético, coherente entre los diferentes equipos médicos y en consonancia con los deseos de los padres [146].

El escenario más habitual en el cual se lleva a cabo la primera visita del equipo de neonatología con los padres suele ser el de una situación de urgencia, con poco tiempo de margen para tomar decisiones y con los padres sometidos a un alto nivel de estrés emocional. En otros casos, es posible iniciar un proceso de información y deliberación, en varias etapas, antes del nacimiento. Cada familia es diferente, así como cada profesional. El enfoque pronóstico y la calidad de la información que proporciona el médico varía en función de su experiencia, su categoría profesional, el centro donde se encuentre y el entorno regional o nacional [34,126,127,147,148]. La visita prenatal sienta las bases de la relación de confianza entre la familia y el equipo médico y puede ser determinante en la salud mental de los padres para afrontar el difícil proceso que se inicia.

El modelo de visita prenatal tradicional, basado en proporcionar información sobre pronóstico y conducido por el médico, ha sido reemplazado en los últimos años por un modelo centrado en la familia [10,149,150]. Se recomienda un enfoque individualizado, en el cual el profesional que realiza la visita explore las inquietudes, creencias, valores y temores de los padres. La información que se proporciona ha de estar

adaptada a la situación individual y a la cantidad y tipo de datos que cada familia quiera recibir [151]. En muchas ocasiones, no es posible ni debe forzarse una decisión en la primera visita prenatal. Si la situación lo permite, en visitas sucesivas, con más datos sobre el estado de la madre y el riesgo real de parto, se puede elaborar de forma más detallada el plan terapéutico en el RN. En otros casos, el parto tiene lugar de forma precipitada sin que haya habido ocasión de elaborar un proceso de toma de decisiones sobre la conducta terapéutica en el RN; en estas situaciones, se aconseja la conducta activa. En las primeras horas o días de vida postnatal, la respuesta del RN a las medidas de soporte permitirá a los profesionales disponer de datos pronósticos más individualizados y disminuir el grado de incerteza. Desde el punto de vista bioético, algunos autores han sugerido que este puede ser el escenario más óptimo, que evita el «todo o nada» difícil de asumir por los padres [10,152]: realizar una prueba terapéutica de soporte activo pleno, basar la decisión sobre si seguir tratando o no en la reevaluación continua de la condición clínica del RN, y considerar la redirección a los cuidados paliativos si aparecen complicaciones neurológicas (LCM) o las necesidades de soporte (respiratorio, hemodinámico) son tan altas que minimizan la posibilidad de buena evolución. Otros padres, sin embargo, pueden rechazar esta opción, por percibir un grado elevado de sufrimiento de su hijo/a sometido a cuidados intensivos neonatales sin claras garantías de supervivencia con calidad de vida.

Cada vez son más numerosos los artículos enfocados en el punto de vista de los padres. La mayoría de padres coinciden en dar a su hijo/a una oportunidad terapéutica cuando la información que reciben es honesta y basada en la confianza. Las decisiones que toman los padres están influenciadas por la información que reciben del equipo médico, pero los padres muestran un nivel de tolerancia a asumir riesgos más alto que el de los profesionales. En una encuesta realizada en Australia y Nueva Zelanda, que incluyó padres, enfermeras y médicos, los padres asumían, como límite para descartar tratamiento activo, un riesgo de mortalidad de

más del 90% y de discapacidad mayor de más del 50% [153]. Los valores de los profesionales más valorados por los padres son la honestidad, la capacidad de escucha, el soporte a la toma de decisiones, la repetición de información que puede ser difícil de comprender o abarcar, no dar información o enfocar pronóstico sólo en base a la EG, y mantener la esperanza [154-160].

5.10. La leche materna como factor de protección

La incidencia de las principales patologías relacionadas con la prematuridad aumenta en EG extremas y determina el pronóstico a corto, medio y largo plazo del RN: DBP, ROP, ECN, HIV, LPV e infección nosocomial. A medida que aumenta la supervivencia de RN prematuros de menor EG, se impone el reto de disminuir la incidencia de estas morbilidades. Así, la prevención de la infección nosocomial pasa por las políticas de higiene de manos e inserción estéril de catéteres vasculares [161]; se promueve el uso juicioso del oxígeno para disminuir la incidencia de ROP [162]; o la manipulación mínima y la monitorización hemodinámica para prevenir la HIV [163]; y el uso de leche humana para prevenir la ECN [164].

Para prevenir la DBP numerosas estrategias se centran en mejorar las técnicas de VMI; en definir qué niños son candidatos, y en qué momento, a recibir corticoides postnatales; y en el uso sistemático de cafeína.

De entre todas las estrategias, el uso de leche materna destaca como una medida preventiva altamente coste-efectiva. La alimentación exclusiva con leche de la propia madre (MOM) o leche humana donada (LHD) se recomienda para la alimentación enteral trófica en los primeros días y como única alimentación enteral para RN prematuros extremos en las primeras semanas de vida [165]. Actualmente, en España, existen 18 bancos de leche en funcionamiento [166]. Se estima que un 75% de los RN de alto riesgo tienen acceso a LHD cuando la MOM no es suficiente. Las UCIN neonatales promueven la MOM facilitando a las

madres sacaleches de forma precoz tras el parto y mediante programas de soporte durante el ingreso [167,168]

La patología sobre la cual la alimentación con leche humana tiene más impacto protector es la ECN. La alimentación con leche humana ha demostrado disminuir la incidencia de ECN un 4% [169]. Pero existe también evidencia de su papel protector sobre la ROP [170,171] y la sepsis nosocomial [161,169]. Se ha sugerido también que cualquier cantidad de leche humana tiene impacto positivo sobre estas patologías cuando se compara con el uso exclusivo de fórmula artificial.

En los últimos años, un número creciente de estudios han investigado el papel protector de la leche humana sobre la enfermedad respiratoria crónica del prematuro, la DBP. La DBP es una patología multifactorial, en cuya génesis está implicado el daño oxidativo sobre el pulmón en desarrollo, mediado por el entorno inflamatorio asociado al parto prematuro, y por la hiperoxia y el daño causados por la ventilación mecánica [172,173]. La repercusión negativa de la DBP en la función pulmonar persiste durante la infancia, y sólo es superada por el asma en términos de impacto sobre la salud pública. Su incidencia en RN prematuros extremos supervivientes se sitúa en 25-50%, y no ha disminuido a lo largo de los últimos 10 años.

La leche humana, rica en antioxidantes, podría contribuir a mantener el equilibrio entre factores oxidantes y antioxidantes [174]. Su efecto protector sobre el desarrollo de DBP en la población de RN prematuros extremos ha sido poco estudiado hasta el momento. Este hecho motivó el diseño del tercer artículo de la presente tesis, que explora el impacto de la leche humana en la reducción de DBP en prematuros extremos nacidos en España.

6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

6. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

6.1. Primer y segundo artículos

La conducta perinatal en los RN prematuros nacidos en los límites de la viabilidad ha sido poco estudiada, a nivel poblacional, en nuestro país. Las tasas de supervivencia de los RN prematuros extremos nacidos en España son menores que las de otros países occidentales. Las guías de actuación en los límites de la viabilidad han variado poco en las últimas dos décadas en nuestro país y se han elaborado por separado por parte de sociedades científicas obstétricas y neonatales.

Por todo ello, se plantearon los dos primeros estudios incluidos en esta tesis doctoral, con las siguientes hipótesis:

- La actitud proactiva en los RN en los límites de la viabilidad ha aumentado a lo largo de los últimos años en España.
- En relación a un aumento del manejo proactivo, ha aumentado la supervivencia de los RN en los límites de la viabilidad, especialmente en la población de RN de 23sg.
- Los resultados en cuanto a morbimortalidad pueden variar según el tipo de centro donde sean atendidos los RN y sus madres. A mayor número de ingresos anuales de RN de muy bajo peso (RNMBP) en el centro, se espera una mayor supervivencia de los RN prematuros extremos.

6.2. Tercer artículo

El uso de LHD y MOM es generalizado en las UCIN españolas. El rol protector de la leche materna sobre las distintas morbilidades de los RN prematuros está ampliamente demostrado, pero existen pocos estudios

sobre su impacto en una de las patologías más habituales en esta población, la DBP.

El tercer estudio se planteó con la hipótesis de que el uso de leche humana (LH), sea LHD o MOM, se asocia a un menor riesgo de DBP.

7. OBJETIVOS

7. OBJETIVOS

7.1. Primer artículo

Porta R, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A, Ventura PS, Izquierdo Renau M, Ginovart G, and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology. **Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain.** *Acta Paediatr.* 2023;112(3):417-423. doi:10.1111/apa.16625

7.1.1. Objetivo principal

- Analizar la frecuencia de conducta activa en sala de partos en RN prematuros extremos, diferenciada por EG (22.0-26.6sg), y su evolución a lo largo del período 2004-2019 en las UCIN españolas.

7.1.2. Objetivos secundarios

- Analizar la supervivencia al alta, diferenciada por EG, diferenciando supervivencia global y supervivencia en RN que recibieron conducta activa.
- Analizar la tendencia temporal de la supervivencia al alta por EG, en relación con la tendencia temporal en la conducta activa.

7.2. Segundo artículo

Porta R, Ventura PS, Ginovart G, García-Muñoz F, Avila-Alvarez A, Izquierdo M. and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology **Changes in perinatal management and outcomes in infants born at 23 weeks of gestational age during the last decade in Spain.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10296-10304. doi:10.1080/14767058.2022.2122801

7.2.1. Objetivo principal

- Analizar la frecuencia de conducta activa perinatal en los RN prematuros de 23.0 a 23.6sg, y su evolución a lo largo de la década más reciente, 2010-2019.

7.2.2. Objetivos secundarios

- Analizar los diferentes elementos que definen la conducta activa perinatal y su evolución durante el periodo de estudio.
- Analizar la mortalidad en sala de partos y su cambio a lo largo del periodo de estudio.
- Determinar si los cambios en la conducta activa en los RN prematuros de 23.0 a 23.6sg se han acompañado de un aumento de supervivencia y de supervivencia sin MNM en esta población.
- Determinar si existen diferencias en supervivencia y supervivencia sin MNM entre centros con alta actividad perinatal, definidos como aquellos con más de 50 ingresos anuales de RNMBP, y centros con menor actividad perinatal, definidos como menos de 50 ingresos anuales de RNMBP.

7.3. Tercer artículo

Verd S, Porta R, Ginovart G, Avila-Alvarez A, García-Muñoz Rodrigo F, Izquierdo Renau M, Ventura PS. **Human milk feeding is associated with decreased incidence of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants.** *Children (Basel)*. 2023;10(7):1267. Published 202

7.3.1. Objetivo principal

- Determinar la asociación entre alimentación con leche materna al alta y DBP moderada-grave en RN prematuros de 22.0 a 26.6sg supervivientes al alta.

7.3.2. Objetivos secundarios

- Analizar la evolución de la incidencia de DBP moderada-grave en los RN prematuros de 22.0 a 22.6sg supervivientes al alta, en el periodo 2004-2019.
- Definir los factores asociados a DBP moderada-grave en esta población.
- Analizar la frecuencia de alimentación con leche materna al alta en los RN prematuros extremos con DBP moderada-grave y su evolución a lo largo del periodo de estudio.

8. METODOLOGÍA

8. METODOLOGÍA

La metodología de estudio se detalla en cada uno de los artículos. A continuación, se resumen los aspectos principales para facilitar la lectura de la tesis.

Los tres artículos incluidos en este proyecto se han basado en estudios retrospectivos de datos recogidos prospectivamente en la red neonatal española SEN1500. Esta base de datos recoge datos maternos y perinatales de mortalidad y morbilidad de los RN prematuros con peso inferior a 1500g, nacidos en los 78 centros colaboradores de la red o ingresados en ellos en los primeros 28 días de vida, de los cuales 64 poseen UCIN de nivel terciario [9]. La lista de hospitales españoles cuyas UCIN aportan datos a SEN1500 se detalla en el Anexo 3. SEN 1500 incluye todos los RN nacidos vivos a partir de 22.0 semanas, tanto si ingresan en la UCIN como si fallecen en la sala de partos, tras reanimación o sin ella. La población representa aproximadamente dos tercios de los RNMBP (menos de 1500g) y más de un 80% de los RN con peso extremadamente bajo (RNPEB, menos de 1000g) nacidos en España. Las UCIN se clasifican, según número de RNMBP anuales, en: UCIN de baja actividad (menos de 50 RN de menos de 1500g al año) y UCIN de alta actividad (50 o más RN de menos de 1500g al año).

Los datos de pacientes en SEN1500 se registran de forma anónima, y se usan de acuerdo con las leyes y regulaciones nacionales de protección de datos. El uso de los datos de SEN1500 para estudios de investigación fue aprobado por los comités de ética e investigación de los centros participantes en el momento de la creación de la base de datos.

Para este proyecto de tesis se solicitó a los coordinadores de SENEo disponer de los datos de los RN prematuros nacidos en los límites de

la viabilidad, con EG de 22.0 a 26.6sg, desde 2004 a 2019. El proyecto fue aceptado por los coordinadores de SEN1500 y en febrero del 2021 fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Médica del *Hospital Germans Trías i Pujol* (ver anexo 1).

8.1. Primer artículo

Porta R, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A, Ventura PS, Izquierdo Renau M, Ginovart G, and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology. **Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain.** *Acta Paediatr.* 2023;112(3):417-423. doi:10.1111/apa.16625

Se incluyeron los RN prematuros de 22.0 a 26.6sg nacidos desde enero 2004 a diciembre 2019. Se excluyeron aquellos con malformaciones congénitas mayores (ver lista en Anexo 4). La variable principal fue la aplicación de conducta activa en sala de partos, definida como cualquier intento de reanimación. Para determinar los diferentes niveles de reanimación se recogieron las siguientes variables: VPPI, intubación, nCPAP, compresiones torácicas y administración de adrenalina. Otras variables fueron: EG, PN, sexo, tipo de parto (vaginal o cesárea), y administración de corticoides prenatales (tanda parcial o completa), mortalidad en sala de partos y supervivencia al alta hospitalaria. Se analizó también la tendencia temporal de la variable principal durante el periodo de estudio, así como las posibles diferencias según el nivel de actividad de las UCIN.

8.1.1. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartil (IQR). Las diferencias entre grupos se estudiaron con el test de *t*-Student o el test *U* *Withney*,

según fuera apropiado. Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes y se compararon usando el test exacto de Fisher o el test chi-square de Pearson. Para estratificar la conducta activa en sala de partos y la supervivencia al alta se usó la regresión de Poisson. Los resultados se expresan como ratio de riesgo (RR) con intervalo de confianza (IC) del 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

La evolución anual de las variables de interés se estudió mediante un análisis de series temporales (IBM® SPSS® v25 software). Las tendencias se mostraron de forma gráfica y con coeficientes no estandarizados e IC 95%. Para comparar la proporción de supervivientes cuando se aplicó conducta activa, respecto al total del grupo para cada EG, se usó el test binomial.

8.2. Segundo artículo

Porta R, Ventura PS, Ginovart G, García-Muñoz F, Avila-Alvarez A, Izquierdo M. and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology **Changes in perinatal management and outcomes in infants born at 23 weeks of gestational age during the last decade in Spain.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10296-10304. doi:10.1080/14767058.2022.212280

Se incluyeron los RN vivos con una EG de 23.0 a 23.6sg en el periodo 2010-2019. Se excluyeron los RN con malformaciones congénitas mayores (ver lista en anexo 5)

Las variables principales a estudio fueron la supervivencia al alta y la supervivencia al alta sin MNM.

Se incluyeron en el análisis las características demográficas y las intervenciones perinatales de los RN. La conducta activa se definió del mismo modo que en el artículo previo. Se incluyeron también otras variables clínicas secundarias: administración de surfactante exógeno, uso de VMI y terapia con óxido nítrico inhalado (NOi), tratamiento

postnatal con corticoides, tratamiento médico o quirúrgico del DAP, hipotensión arterial, tratamiento con inotrópicos y sepsis tardía.

Para describir las diferencias en el manejo se compararon dos periodos: 2010-2014 (Periodo 1) y 2015-2019 (Periodo 2).

8.2.1. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (SD) y las variables categóricas como números y porcentajes.

La normalidad de la distribución y la igualdad de las varianzas se evaluaron mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Levene, respectivamente. El test de *t* de Student se usó para comparar variables continuas independientes. El test de chi-square de Pearson se usó para comparar variables categóricas entre grupos.

Para los análisis estadísticos se usó el Statistical Package for Social Science (SPSS) version 23.0 y la significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

8.3. Tercer artículo

Verd S, Porta R, Ginovart G, Avila-Alvarez A, García-Muñoz Rodrigo F, Izquierdo Renau M, Ventura PS. **Human milk feeding is associated with decreased incidence of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants.** *Children (Basel)*. 2023;10(7):1267. Published 202

En este estudio se incluyeron los RN prematuros de 22.0 a 26.6sg nacidos entre 2004 y 2019 que sobrevivieron al alta.

Se exploraron los factores clínicos relacionados con la variable principal, la DBP moderada-grave, con enfoque específico en la presencia o ausencia de alimentación con leche materna, exclusiva o parcial, al alta.

La DBP se definió como la necesidad de oxígeno suplementario o soporte con presión positiva a las 36 semanas de EPM. Según la definición vigente en los años de estudio [65], la DBP se consideró moderada si la necesidad de FiO₂ era inferior al 30%, y grave si la necesidad de FiO₂ era superior al 30% o se precisaba presión positiva, bien fuera no invasiva (IPPV nasal o nCPAP o cánulas de alto flujo con necesidad de >2 litros por minuto) o invasiva (VMI).

Se estudió la asociación entre las variables independientes, clínicas y demográficas, seleccionadas por su relevancia a corto plazo, y la variable dependiente (DBP moderada-grave).

8.3.1. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (SD) y las variables categóricas como números y porcentajes.

La normalidad de la distribución y la igualdad de las varianzas se evaluaron mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Levene, respectivamente. El test de *t* de Student o el test de Mann-Whitney usaron para comparar variables continuas independientes.

Para comparar diferencias entre más de dos grupos se usaron los test no paramétricos de ANOVA y Kruskal-Wallis. Se calculó la *odds ratio* (OR) y el IC del 95%. Con el fin de examinar relaciones más complejas entre variables, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística para modelar la probabilidad de eventos dicotómicos (BDP moderada-grave sí/no). Se construyeron modelos de regresión explicativa basados en evidencia teórica previa sobre variables correlacionadas con DBP moderada-grave que se detectaron en el análisis univariante. El primer modelo exploró la asociación entre las variables y DBP moderada-grave, sin incluir la variable «lactancia al alta». El segundo modelo examinó la asociación entre las variables, incluida la «lactancia materna exclusiva» al alta, y la DBP moderada-

grave. Y finalmente el tercer modelo examinó la asociación entre las variables, incluida la variable «lactancia materna en cualquier cantidad» al alta, y la DBP moderada-grave.

Se usaron valores de R cuadrado de Nagelkerke para controlar la variabilidad de cada modelo. Se utilizó el programa SPSS versión 23.0 para todos los análisis estadísticos y se estableció la significancia en $p < 0.05$.

9. RESULTADOS

9. RESULTADOS

9.1. Primer artículo

Porta R, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A, Ventura PS, Izquierdo Renau M, Ginovart G, and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology. **Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain.** *Acta Paediatr.* 2023;112(3):417-423. doi:10.1111/apa.16625

De un total de 8739 RN vivos entre las 22.0 y las 26.6sg en el periodo de estudio, se excluyeron 246 por anomalías congénitas mayores y 209 por datos incompletos. Se incluyeron 8284 en el análisis (Figura 4)

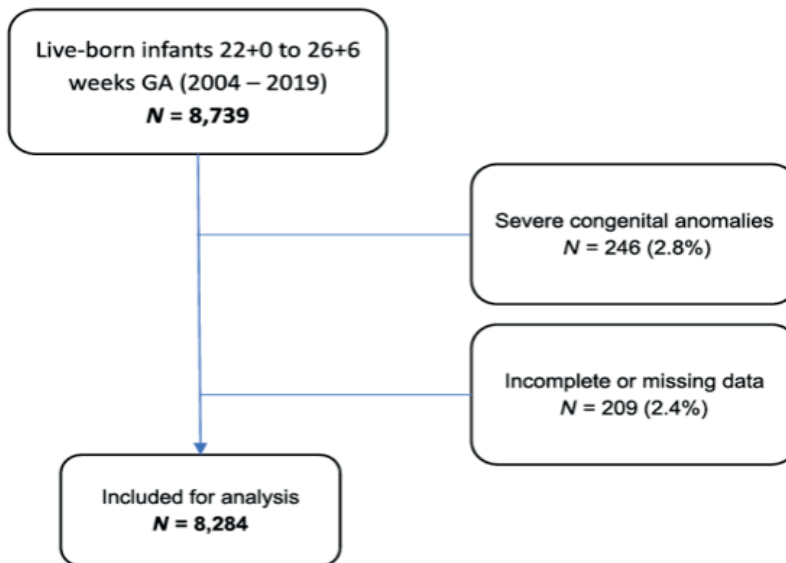


Figura 4. Diagrama de flujos de la población de estudio

Las características de la población y las intervenciones perinatales se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de los pacientes y manejo perinatal por EG.

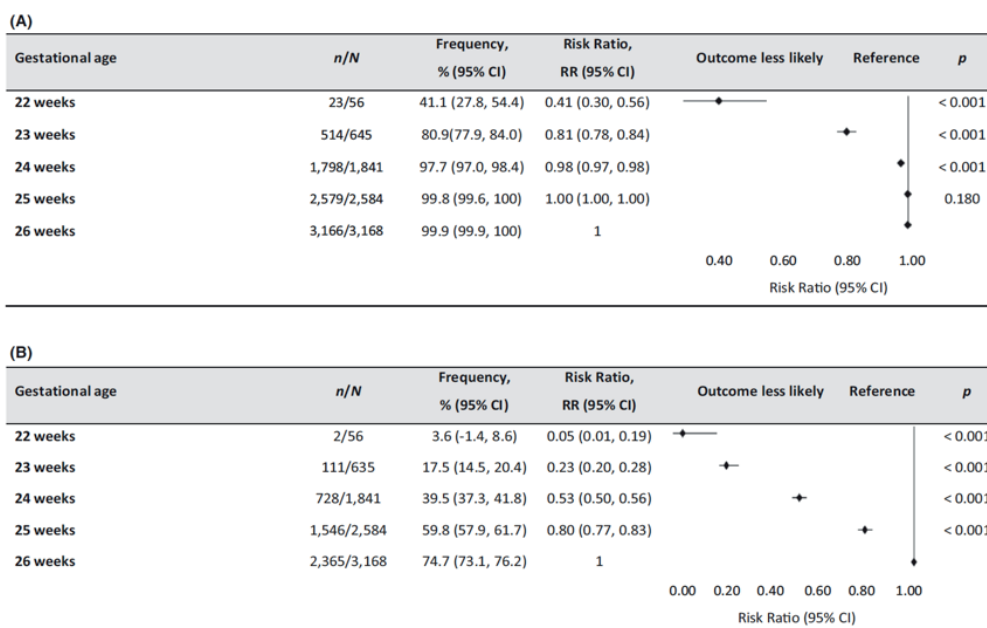
	22 weeks N = 56	23 weeks N = 635	24 weeks N = 1841	25 weeks N = 2584	26 weeks N = 3168	p
Birthweight (g), mean (SD)	533.7 (108.1)	590.3 (89.3)	669.7 (105.6)	761.5 (125.9)	859.6 (157.1)	<0.001
Male sex	40/56 (71.4)	357/635 (56.2)	1027/1841 (55.8)	1363/2584 (52.7)	1702/3168 (53.7)	0.017
Outborn	7/56 (12.5)	35/635 (5.5)	104/1841 (5.6)	116/2584 (4.5)	217/3168 (6.8)	0.001
Multiple gestation	13/56 (23.2)	209/635 (32.9)	558/1841 (30.3)	775/2584 (30.0)	904/3168 (28.5)	0.149
Antenatal steroids (at least one dose)	11/56 (19.6)	369/635 (58.1)	1507/1841 (81.9)	2236/2584 (86.5)	2695/3168 (85.1)	<0.001
Antenatal steroids (complete course)	3/56 (5.4)	158/635 (24.9)	946/1841 (51.4)	1582/2584 (61.2)	1975/3168 (62.3)	<0.001
Intrapartum magnesium sulphate	0/15 (0)	91/271 (33.6)	439/773 (56.8)	718/1057 (67.9)	769/1223 (62.9)	<0.001
Caesarean section	11/56 (19.6)	97/635 (15.3)	703/1841 (38.2)	1328/2583 (51.4)	1990/3168 (62.8)	<0.001
IPPV	20/56 (35.7)	486/635 (76.5)	1691/1841 (91.9)	2327/2584 (90.1)	2729/3168 (86.1)	<0.001
nCPAP	2/54 (3.7)	48/623 (7.7)	324/1807 (17.9)	687/2504 (27.4)	1031/3076 (33.5)	<0.001
Intubation	14/56 (25.0)	448/634 (70.7)	1514/1841 (82.2)	1865/2579 (72.3)	2005/3161 (63.4)	<0.001
Chest compressions	4/56 (7.1)	54/633 (8.5)	231/1837 (12.6)	257/2561 (10.0)	288/3152 (9.1)	0.001
Epinephrine	5/56 (8.9)	49/633 (7.7)	172/1836 (9.4)	172/2566 (6.7)	180/3155 (5.7)	<0.001
Death in the delivery room	32/56 (57.1)	123/635 (19.4)	72/1841 (3.9)	25/2584 (1.0)	15/3168 (0.5)	<0.001
Active approach	23/56 (41.1)	514/635 (80.9)	1798/1841 (97.7)	2579/2584 (99.8)	3166/3168 (99.9)	<0.001

Note: All values are n/N (%), where N is the total number of patients with available data for the variable of interest, except where otherwise specified. Abbreviations: IPPV, intermittent positive pressure ventilation; nCPAP, nasal continuous positive airway pressure. [Correction added on 24 December 2022, after first online publication: The preceding active approach value for 23 and 24 weeks of table 1 has been updated in this current version]

En RN de 22sg se siguió algún tipo de conducta activa en sala de partos en un 41.1%, y en los RN de 23sg, en un 80.9%. Se administraron corticoides prenatales en un 19.6% en RN de 22sg y en un 58.1% en los RN de 23sg. A los RN de 24sg o más, se les administraron corticoides prenatales en un 80% y se les manejó de forma activa en prácticamente el 100% de casos.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a porcentaje de conducta activa entre UCIN de alta actividad (97.4%) y UCIN de baja actividad (97.7%) ($p=0.285$; RR 0.848, IC 95% 0.639-1.126).

La Figura 5A muestra la proporción de pacientes que recibieron conducta activa, y la Figura 5B la proporción de los que sobrevivieron, estratificada por EG. Tanto la conducta activa como la supervivencia aumentaron a medida que aumentó la EG.



Figuras 5A y 5B. 5(A)Conducta activa según EG (regresión de Poisson) tomando como grupo de referencia el de 26sg. Las proporciones se presentan como n/N y porcentaje con el IC del 95%. (5B) Supervivencia según EG (regresión de Poisson) tomando como grupo de referencia el de 26sg. Las proporciones se presentan como n/N y porcentaje con el IC

La Figura 6 muestra la supervivencia por EG en los RN que recibieron conducta activa, respecto al total del grupo de EG.

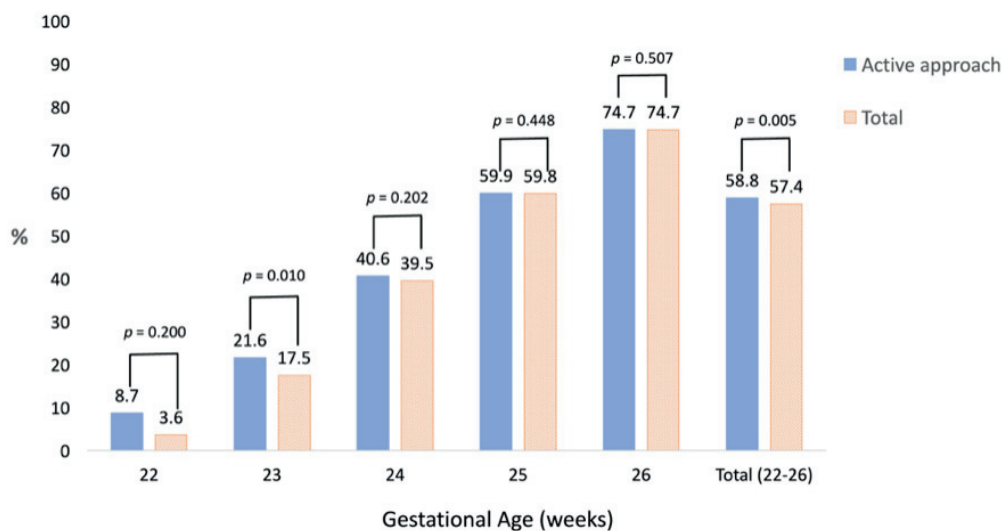


Figura 6. Supervivencia por EG en RN que recibieron conducta activa.

La Figura 7 muestra las tendencias temporales en la conducta activa y supervivencia a lo largo de los años, de la población global, y de cada EG. Así como a las 22sg se observó una tendencia a menor conducta activa a lo largo del periodo, en RN a partir de 23sg, la tendencia fue el aumento de la conducta activa. Ninguna de estas tendencias se demostró significativa.

En cuanto a la supervivencia, se observa un aumento significativo a lo largo del periodo, para todas las EG, excepto para los RN de 22sg.

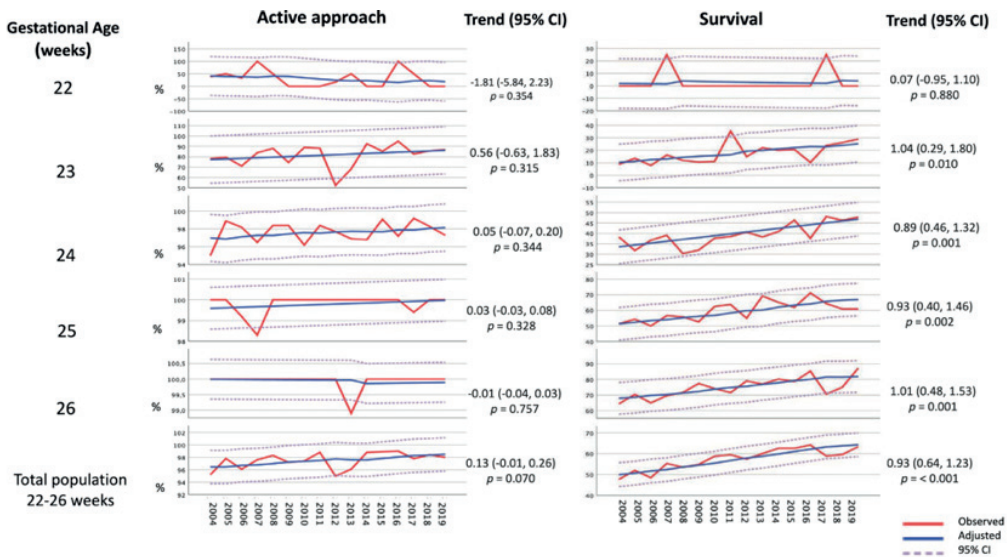


Figura 7. Tendencias temporales en conducta activa y supervivencia.

9.2. Segundo artículo

Porta R, Ventura PS, Ginovart G, García-Muñoz F, Avila-Alvarez A, Izquierdo M. and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology **Changes in perinatal management and outcomes in infants born at 23 weeks of gestational age during the last decade in Spain.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10296-10304. doi:10.1080/14767058.2022.212280

Durante el periodo de estudio, se incluyeron en la base de datos 392 RN de 23sg. Tras excluir aquellos con malformaciones congénitas mayores y aquellos con datos incompletos, se incluyeron para análisis un total de 381 RN: 182 en el periodo 1 (2010-2014) y 199 en el periodo 2 (2015-2019) (Figura 8).

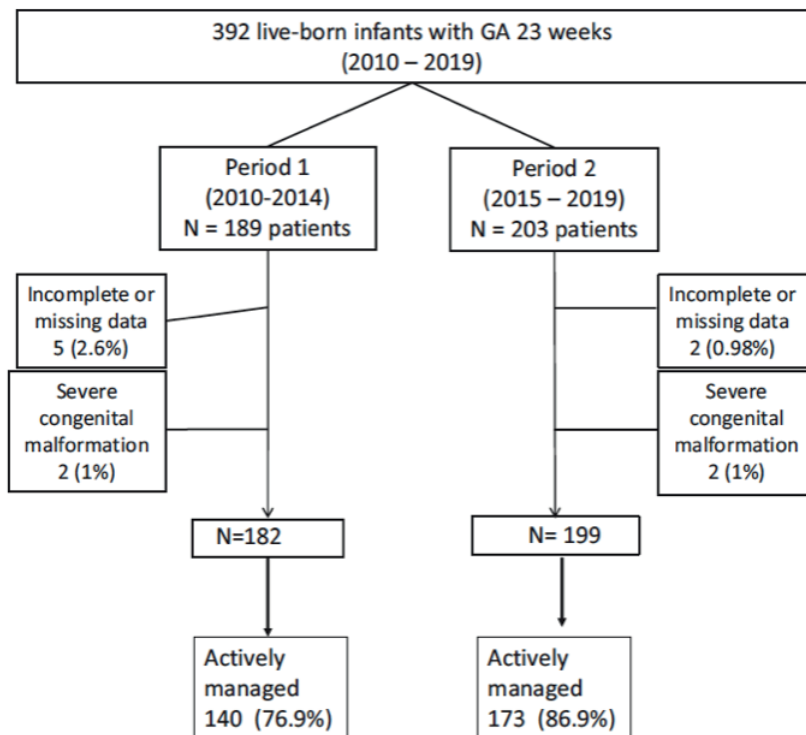


Figura 8. Diagrama de flujo descriptivo del número de RN prematuros de 23sg nacidos vivos en los dos periodos: 2010-2014 (Periodo 1) y 2015-2019 (Periodo 2) y el número de los que fueron manejados de forma activa.

La Tabla 3 muestra las características de la población total. El PN, EG, distribución de sexos y de tasa de EM, así como las condiciones y patologías maternas, fueron similares en ambos periodos. En el periodo 2 aumentaron de forma significativa el uso de sulfato de magnesio intraparto y de corticoides prenatales. También aumentó en el periodo 2 la frecuencia de visita prenatal con el neonatólogo.

Tabla 3. Características de la población.

	1st period (2010–2014) N = 182	2nd period (2015–019) N = 199	p
Birth weight (grams)	595.8 ± 79.9	582.3 ± 86.6	.114
Gestational age, days	164.5 (1.9)	164.5 (2.1)	.940
Male sex	100/182 (54.9)	111/199 (55.8)	.870
Multiple birth	60/182 (33)	62/199 (31.2)	.705
ART ¹	33/160 (20.6)	49/193 (25.4)	.291
Inborn	170/182 (93.4)	194/199 (97.5)	.054
Antenatal consultation	76/149 (51)	101/156 (64.7)	.015
Caucasian mothers	140/167 (83.8)	166/195 (85.1)	.919
Chorioamnionitis	82/164 (50)	92/185 (49.7)	.960
Maternal hypertensive disorders	5/161 (3.1)	12/187 (6.4)	.153
Magnesium sulfate	20/93 (21.5)	71/178 (39.9)	.002
Antenatal steroids			
Any dose	103/182 (56.6)	138/199 (69.3)	.011
Complete course	39/182 (21.4)	63/199 (31.7)	.024
Intrapartum antibiotics	109/158 (69)	125/191 (65.4)	.483
Cesarean section	19/182 (10.4)	33/199 (16.6)	.081

Values are numbers (%) or the mean ± standard deviation. Abbreviations: ¹ART: assisted reproductive technology.

En la Tabla 4 se muestra el tipo de manejo en la sala de partos. En el periodo 2 aumentaron todas las modalidades de manejo activo, excepto el uso de adrenalina. El uso de surfactante en la sala de partos aumentó de un 16.3% en el periodo 1 a un 24.6% en el periodo 2. En el periodo 2 disminuyó significativamente la mortalidad en sala de partos, de un 23.6% a un 11.6%.

Tabla 4. Tipo de manejo en la sala de partos.

	1st period (2010–2014) n = 182	2nd period (2015–2019) n = 199	p
Active approach	140/182 (76.9)	173/199 (86.9)	.011
Oxygen	125/182 (68.7)	165/198 (83.3)	.001
Mask positive-pressure ventilation	133/182 (73.1)	170/199 (85.4)	.003
nCPAP	8/179 (4.5)	26/197 (13.2)	.003
Endotracheal intubation	127/182 (69.8)	160/199 (80.4)	.016
Chest compressions	10/181 (5.5)	25/199 (12.6)	.018
Adrenaline	11/181 (6.1)	20/199 (10.1)	.158
Surfactant in delivery room	29/178 (16.3)	49/199 (24.6)	.046
Death in delivery room	43/182 (23.6)	23/199 (11.6)	.002

Values are numbers (%). Abbreviations: nCPAP, nasal continuous positive airway pressure.

A continuación, se analizó la evolución de los 313 RN que recibieron conducta activa. No se encontraron diferencias entre periodos en la distribución de sexos, EG en días, PN, EM, distribución de etnia materna, trastornos hipertensivos maternos o corioamnionitis. También fueron similares entre ambos periodos la tasa de administración de corticoides

prenatales, la de antibióticos intraparto y la práctica de cesárea. Las únicas diferencias significativas se encontraron en la frecuencia de consulta prenatal con el neonatólogo, que aumentó de un 42.7% a un 64.2% ($p=0.001$) y el uso de sulfato de magnesio (28.6% a 44.2%, $p=0.027$) (Tabla 1s).

Tabla 1s. Datos suplementarios. Características de los RN que recibieron manejo activo. (N:313)

	Period 1 (2010-2014) n = 140	Period 2 (2015-2019) n = 173	p
Male sex (%)	54.3	56.1	0.752
Multiple birth (%)	32.1	34.1	0.714
Birth weight, g. Mean +/- SD	603.41 (78.9)	587.47 (85.38)	0.09
Gestational age, days. Mean +/- SD	164.69 (1.982)	164.53 (2.163)	0.49
ART (%)	19.2	27.5	0.096
Inborn (%)	91.4	97.1	0.027
Antenatal consultation (%)	42.7	64.2	0.001
Ethnicity (%)			0.613
Caucasian	80.6	86.5	
Gipsy	4.5	2.3	
African	5.2	2.3	
Asian	0.7	0	
Latin	6.7	7.0	
Pacific islands	0.7	0.6	
Chorioamnionitis (%)	46	48.8	0.642
Maternal hypertensive disorders (%)	2.4	6.7	0.094
Magnesium sulfate (%)	28.6	43.9	0.029
Antenatal steroids (%)	67.1	74.6	0.149
1 dose (%)	40	42.8	0.020
Complete course (%)	27.1	32.9	
Intrapartum antibiotics (%)	71.4	66.1	0.329
Caesarean section (%)	12.9	18.5	0.176

Values are numbers (%) or the mean \pm standard deviation.

El tipo de manejo en sala de partos en este grupo de RN tratados de forma activa fue similar en ambos periodos, excepto por una mayor frecuencia de uso del nCPAP como primera opción terapéutica, que aumentó del 5.8% al 15% del periodo 1 al periodo 2, y la frecuencia de uso de oxígeno suplementario y de compresiones torácicas, más frecuentes en periodo 2. (Tabla 2s).

Tabla 2s. Datos suplementarios. Tipo de manejo activo en sala de partos

	Period 1 (2010-2014) n:140	Period 2 (2015-2019) n: 173	P
Oxygen (%)	89.3	95.9	0.023
Manual positive-pressure ventilation (%)	95	98.3	0.118
nCPAP (%)	5.7	15.0	0.026
Endotracheal intubation (%)	90.7	92.5	0.572
Chest compressions (%)	7.2	14.5	0.044
Adrenaline (%)	7.9	11	0.361
Surfactant in delivery room (%)	21.3	28.3	0.160

Values are numbers (%) or the mean \pm standard deviation. Abbreviations: nCPAP: nasal continuous airway pressure

La Tabla 5 detalla la evolución clínica de los 313 RN que fueron tratados con conducta activa. La mayoría de morbilidades tuvieron una incidencia similar en ambos periodos, excepto por la menor incidencia de hipotensión y necesidad de inotrópicos y por una menor incidencia de sepsis tardía causada por *Estafilococo* plasmocoagulasa negativo o por hongos en el periodo 2.

Aunque el diagnóstico de BDP no varió entre periodos, en el segundo se observó una tendencia a menor necesidad de VMI a las 36 semanas de EMP.

Tabla 5. RN con manejo activo. Variables de morbilidad.

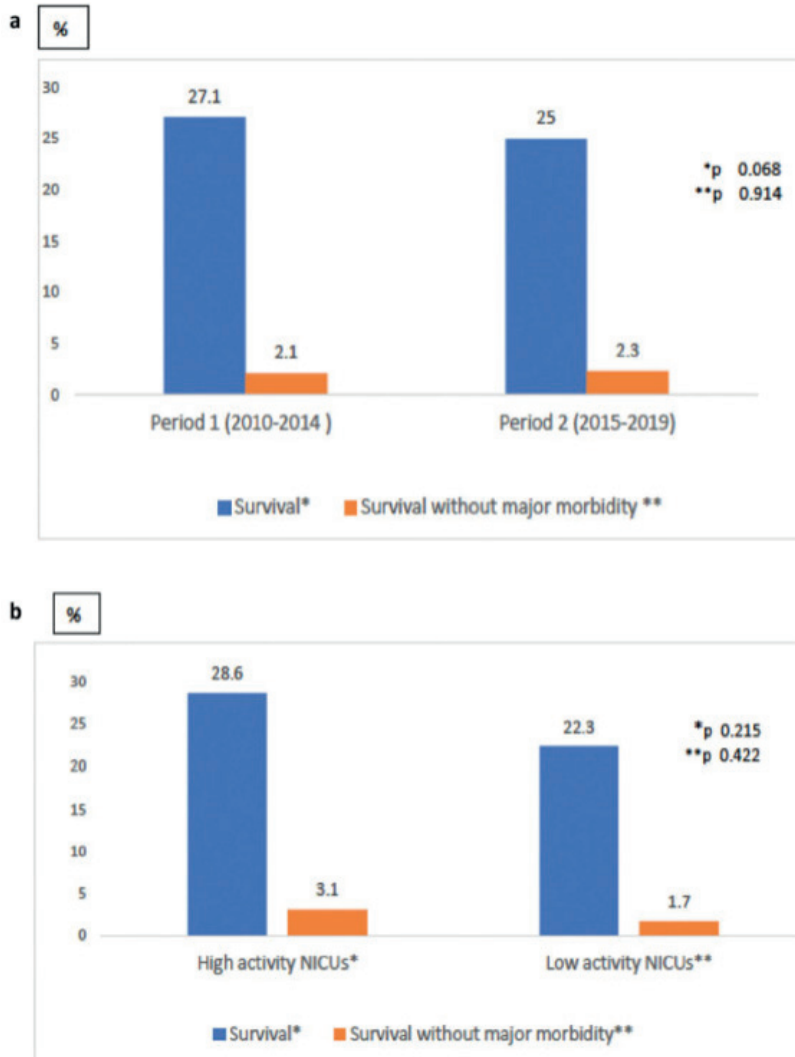
	1st period (2010–2014) n = 140	2nd period (2015–2019) n = 173	p
Invasive mechanical ventilation	130/140 (92.9)	149/173 (86.1)	.057
HFOV	737/139 (52.5)	91/173 (52.6)	.988
Surfactant	126/140 (90)	158/173 (91.3)	.687
iNO	20/131 (15.3)	33/168 (19.6)	.326
Postnatal steroids	22/139 (15.8)	26/173 (15.0)	.846
Medical treatment for PDA	62/134 (46.3)	71/173 (41.0)	.359
PDA surgical ligation	30/139 (21.6)	21/173 (12.1)	.025
Arterial hypotension	104/132 (78.8)	112/167 (67.1)	.025
Inotropes	98/131 (74.8)	98/169 (58.0)	.002
NEC	21/140 (15)	24/171 (14.0)	.810
NEC surgery	18/139 (12.9)	16/172 (9.3)	.305
Isolated gastrointestinal perforation	8/136 (5.9)	6/169 (3.6)	.333
Late onset sepsis	61/139 (43.9)	63/172 (36.6)	.194
CONS sepsis	41/129 (31.8)	27/166 (16.3)	.002
Fungal sepsis	16/127 (12.6)	8/167 (4.8)	.015
Grade III-IV IVH	50/120 (41.7)	49/138 (35.5)	.310
Periventricular leucomalacia	11/126 (8.7)	11/146 (7.5)	.824
ROP grade III or higher ^a	14/40 (35)	13/45 (28.9)	.546
Laser treatment for ROP (%)	17/140 (12.1)	11/173 (6.4)	.075
Oxygen at 36 wb	29/38 (76.3)	33/45 (73.3)	.756
High flow nasal cannula at 36 wb	6/26 (23.1)	11/38 (28.9)	.602
nCPAP at 36 wb	4/36 (15.4)	9/39 (23.1)	.448
nIPPV at 36 wb	0/29 (0)	5/40 (12.5)	.092
Mechanical ventilation at 36 wb	4/27 (14.8)	1/39 (2.6)	.150
Supplemental oxygen at discharge for survivors	11/38 (28.9)	18/44 (40.9)	.259

Values are the number of cases/population (%). Abbreviations: nCPAP: nasal continuous airway pressure, HFVO: high frequency oscillatory ventilation, iNO: inhaled nitric oxide, PDA: patent ductus arteriosus, NEC: necrotizing enterocolitis, CONS: coagulase negative staphylococcus, IVH: intraventricular hemorrhage, ROP: retinopathy of prematurity.

^aDenominator is the number of patients with eye examinations performed in each period.

^bDenominator is the number of patients alive at 36 weeks postmenstrual age.

La supervivencia al alta fue del 27.1 % en el periodo 1 y del 25% en el periodo 2 ($p=0.068$), y la supervivencia sin MNM fue del 2.1% y del 2.3%, respectivamente ($p=0.914$) (Figura 9a). No se encontraron diferencias en supervivencia al alta y supervivencia sin MNM entre UCIN de alta actividad y UCIN de baja actividad (Figura 9b).



Figuras 9A y 9B. (9A) Supervivencia al alta y supervivencia sin MNM (%) en RN con manejo activo. (9B) Supervivencia al alta y supervivencia sin MNM (%) según nivel de actividad de la UCIN.

9.3. Tercer artículo

Verd S, Porta R, Ginovart G, Avila-Alvarez A, García-Muñoz Rodrigo F, Izquierdo Renau M, Ventura PS. **Human milk feeding is associated with decreased incidence of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants.** *Children (Basel)*. 2023;10(7):1267. Published 202

De la población total de 8739 RN de 22.0 a 26.6sg nacidos en el período de estudio, se excluyeron los que presentaban con malformaciones congénitas mayores, los que mostraban datos incompletos en las variables principales y los que murieron antes del alta (Figura 10). Se incluyeron 4341 RN para el análisis.

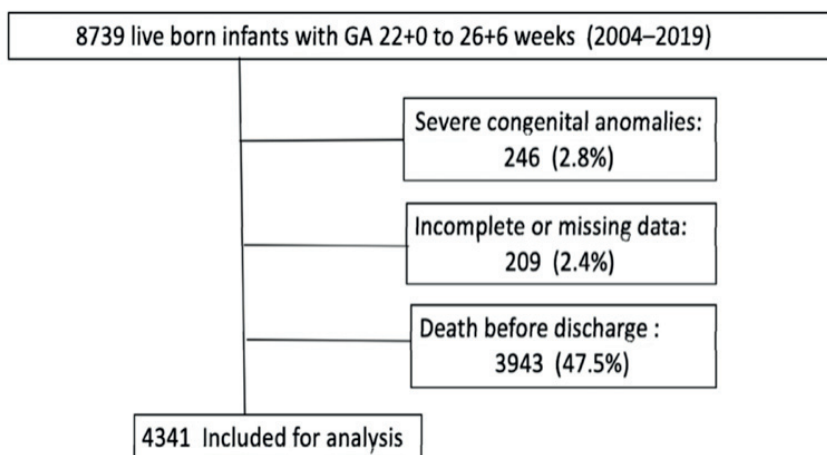


Figura 10. Diagrama de flujos de la población de estudio.

Se observó un aumento significativo de la tasa de incidencia de DBP a lo largo del período de estudio (Figura 11).

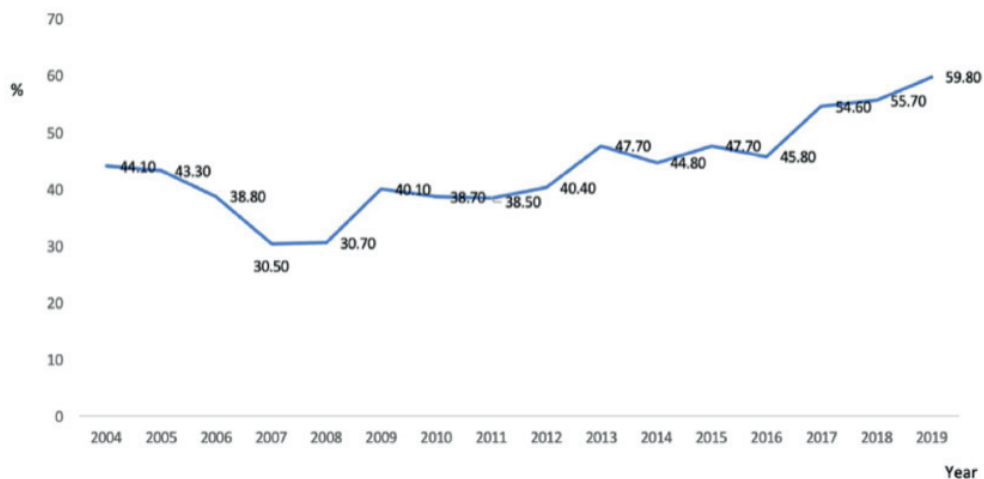


Figura 11. Tasa de DBP moderada-grave (%) a lo largo del periodo de estudio. $P < 0.001$.

Las características de la población total y las diferencias entre aquellos con DBP moderada-grave y aquellos sin DBP moderada-grave se muestran en la Tabla 6. La media de EG y peso fueron 25.7sg (± 0.84) y 812.5g (± 151.0) respectivamente.

Los factores asociados con DBP moderada-grave identificados en el análisis univariante fueron: una menor EG y un menor PN, un resultado más bajo del test de Apgar a 1 minuto y a los 5 minutos, el sexo masculino, un resultado más alto del score de CRIB a las 12 horas, la VMI, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), las horas de VMI, la necesidad de tratamiento con NOi, la necesidad de tratamiento con surfactante y con corticoides postnatales, la administración de indometacina profiláctica y de inotrópicos, la ECN de estadio II o superior, el DAP, la sepsis tardía, la LCM y la ROP.

La alimentación con LM exclusiva al alta fue significativamente más frecuente entre los RN libres de DBP moderada-grave (39.1% versus 30.3%, $p < 0.001$; OR 0.675, IC 95% 0.593-0.768).

La frecuencia de alimentación con alguna cantidad de LM al alta era de 63.6% en los libres de DBP moderada-grave y de 58.5% en los afectados de DBP moderada-grave ($p < 0.001$; OR 0.607, IC 95% 0.537-0.698).

Tabla 6. Características de la población total y comparación entre RN con DBP moderada-severa y RN sin DBP o con DBP leve.

	Total Population n = 4341	Moderate-Severe BPD n = 1897/4341 (43.7%)	No Moderate-Severe BPD n = 2444/4341 (56.3%)	p	OR (95% CI)
Gestational age (weeks)	25.7 (0.84)	25.5 (0.900)	25.8 (0.85)	<0.001	
Birth weight (g)	812.58 (151.004)	773.69 (145.975)	842.77 (148.007)	<0.001	
Male sex	2262/4341 (52.1)	1072/1897 (56.5)	1190 /2444 (48.7)	<0.001	1.369 (1.214–1.545)
Multiple birth	1188/4341 (27.4)	548/1897 (28.9)	640/2444 (26.2)	0.048	1.145 (1.001–1.309)
IVF	793/4046 (19.6)	357/1783 (20.0)	436/2263 (19.3)	0.548	1.049 (0.897–1.226)
Antenatal steroids	3889/4341 (89.6)	1694/1897 (89.3)	2195 /2444 (89.8)	0.583	0.947 (0.778–1.151)
Complete antenatal steroids	2846/4341 (65.6)	1242/1897 (65.5)	1604/2444 (65.6)	0.877	
Outborn	195/4341 (4.5)	95/1897 (5)	100/2444 (4.1)	0.148	1.232 (0.967–1.647)
Caesarean section	2343/4341 (54)	1043/1897 (55)	1300 /2444 (53.2)	0.241	1.075 (0.953–1.212)
Chorioamnionitis	1215/3078 (39.5)	562/1397 (40.3)	653/1681 (38.8)	0.437	1.032 (0.954–1.117)
Maternal hypertensive disorder	279/3085 (9)	136/1394 (9.8)	143/1691 (8.5)	0.21	1.170 (0.915–1.497)
1 min Apgar score	5 (4–7) ^a	5 (4–7) ^b	6 (4–7) ^c	<0.001	
5 min Apgar score	8 (7–9) ^d	8 (6–8) ^e	8 (7–9) ^f	<0.001	
CRIB score	4 (2–7) ^g	5 (4–8) ^h	4 (2–6) ⁱ	<0.001	
iMV	3746/4341 (86.3)	1753/1897 (92.4)	1993/2444 (81.5)	<0.001	2.755 (2.259–3.359)
HFOV	1209/4321 (28)	856/1888 (45.3)	353/2433 (14.5)	<0.001	4.887 (4.229–5.6489)
Duration of iMV (hours)	440.73 (554.78)	699.02 (677.1)	242.42 (318.42)	<0.001	
nCPAP	3863/4333 (89.2)	1670/1893 (88.2)	2194/2440 (89.9)	0.074	0.840 (0.693–1.017)
nIPPV	2002/3473 (57.6)	922/1521 (60.6)	1080/1953 (55.3)	0.002	1.244 (1.086–1.426)
iNO	317/4136 (7.7%)	253/1803 (14)	64/2333 (2.7)	<0.001	5.787 (4.366–7.670)
Surfactant therapy	3440/4333 (79.4)	1624/1896 (85.7)	1816/2437 (74.5)	<0.001	2.042 (1.744–2.390)
Prophylactic indomethacin	286/4335 (6.6)	74/1983 (3.9)	212/2442 (8.7)	<0.001	0.428 (0.326–0.562)
Postnatal systemic steroids	1177/4324 (27.2)	851/1892 (45.0)	326/2432 (13.4)	<0.001	5.281 (4.556–6.122)
Early onset sepsis	295/4326 (6.8)	121/1887 (6.4)	174/2439 (7.1)	0.35	0.892 (0.701–1.134)
Late onset sepsis	2773/4339 (63)	1405/1896 (74.1)	1328/2443 (54.4)	<0.001	2.403 (2.110–2.736)
Inotropic therapy	1808/4139 (43.7)	1016/1808 (56.3)	792/2334(33.9)	<0.001	2.507 (2.209–2.845)
NEC	513/4341 (11.8)	277/1897 (14.6)	236/2444 (9.7)	<0.001	1.600 (1.329–1.925)
NEC surgery	379/4335 (8.7)	209/1895 (11)	170/2440 (7)	<0.001	1.655 (1.339–2.046)
PDA medical/surgical treatment	2576/4268 (60.35)	1336/1869 (71.5)	1240/2399 (51.7)	<0.001	2.343 (2.060–2.664)
Major cerebral lesion	872/4341 (20.1)	483/1897 (25.5)	389/2444 (15.9)	<0.001	1.805 (1.554–2.096)
ROP surgery	674/4341 (15.5)	405/1897 (21.3)	269/2444 (11)	<0.001	2.195 (1.856–2.595)
ROP grade 3 or more	685/4244 (16.1)	428/1856 (23.1)	257/2388 (10.8)	<0.001	2.485 (2.100–2.942)
Duration of admission in NICU (days)	99 (30) ^j	114 (32) ^k	87 (22) ^l	<0.001	
Exclusive HM feeding at discharge	1493/4222 (35.2)	559/1851 (30.2)	934/2391 (39.1)	<0.001	0.675 (0.593–0.768)
Any amount of HM feeding at discharge	2474/4242 (58.3)	953/1851 (58.3)	1521/2391 (63.6)	<0.001	0.607 (0.537–0.698)

Qualitative variables expressed by n (%) and p value was calculated via chi-square test. Quantitative variables expressed by mean (SD) and p value was calculated using t-test. Ordinal variables (scores) expressed by median (range) and p value was calculated using Mann-Whitney test. col %, column percent. a. Data obtained in 4286/4341; b. data obtained in 1873/1897; c. data obtained in 2413/2444; d. data obtained in 4214/4341; e. data obtained in 1837/1897; f. data obtained in 2377/2444; g. data obtained in 3766/4341; h. data obtained in 1637/1897; i. data obtained in 2129/2444; j. data obtained in 4314/4341; k. data obtained in 1884/1897; l. data obtained in 2430/2444. Abbreviations. IVF: in vitro fertilization, CRIB: clinical index risk for babies; HFOV: high-frequency oscillatory ventilation, nCPAP: nasal continuous positive pressure, nIPPV: nasal intermittent positive pressure, iNO: inhaled nitric oxide, NEC: necrotizing enterocolitis, PDA: patent ductus arteriosus, ROP: retinopathy of prematurity, NICU: neonatal intensive care unit, HM: human milk.

Los resultados del análisis multivariante se muestran en la Tabla 7. Tanto la LM exclusiva al alta como la alimentación con cualquier cantidad de LM al alta se asociaron con una menor incidencia de DBP moderada-grave (OR 0.758, IC 95% 0.641-0.986 para LM exclusiva, y OR 0.770, IC 95% 0.656-0.904 para cualquier cantidad de LM al alta).

Tabla 7. Análisis multivariante de los factores asociados con DBP moderada-grave.

	Model 1		Model 2		Model 3	
	'HM Feeding at Discharge' Not Included		Including 'HM Feeding at Discharge'		Including 'Any Amount of HM Feeding at Discharge'	
	n = 3610		n = 3569		n = 3569	
Nagelkerke R-Square	0.32		0.33		0.327	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Birth weight (g)	0.999 (0.998–0.999)	<0.001	0.998 (0.998–0.999)	<0.001	0.998 (0.998–0.999)	<0.001
Male sex	1.355 (1.154–1.591)	<0.001	1.356 (1.153–1.594)	<0.001	1.355 (1.152–1.593)	<0.001
1 min Apgar score	1.033 (0.975–1.094)	0.275	1.031 (0.973–1.092)	0.301	1.033 (0.975–1.094)	0.275
5 min Apgar score	0.931 (0.864–1.002)	0.057	0.931 (0.865–1.003)	0.060	0.931 (0.864–1.002)	0.057
CRIB score	1.011 (0.976–1.048)	0.533	1.011 (0.976–1.048)	0.543	1.011 (0.976–1.048)	0.533
iMV	0.717 (0.539–0.954)	0.022	0.715 (0.537–0.950)	0.021	0.717 (0.539–0.954)	0.022
HFOV	2.103 (1.728–2.560)	<0.001	2.128 (1.746–2.594)	<0.001	2.124 (1.743–2.589)	<0.001
Duration of mechanical ventilation (hours)	1.002 (1.001–1.002)	<0.001	1.002 (1.001–1.002)	<0.001	1.002 (1.001–1.002)	<0.001
Surfactant therapy	1.021 (0.808–1.290)	0.861	0.999 (0.789–1.264)	0.992	1.009 (0.797–1.277)	0.94
iNO	1.655 (1.164–2.352)	0.005	1.717 (1.205–2.447)	0.003	1.741 (1.222–2.482)	0.002
PDA surgical/medical treatment	1.256 (1.064–1.483)	0.007	1.249 (1.056–1.447)	0.009	1.261 (1.067–1.491)	0.007
Late onset sepsis	1.646 (1.394–1.945)	<0.001	1.636 (1.383–1.936)	<0.001	1.634 (1.381–1.933)	<0.001
NEC	0.844 (0.658–1.084)	0.184	0.835 (0.649–1.074)	0.160	0.826 (0.642–1.063)	0.137
Exclusive HM at discharge	NA		0.758 (0.641–0.896)	0.001	NA	
Any amount of HM at discharge	NA		NA		0.770 (0.656–0.904)	0.001

Abbreviations. iMV: invasive mechanical ventilation, HFOV: high-frequency oscillatory ventilation, iNO: inhaled nitric oxide, PDA: patent ductus arteriosus. NEC: necrotizing enterocolitis; HM: human milk feeding.

A lo largo del periodo, se observó un aumento del porcentaje de RN con el diagnóstico de DBP moderada-grave que recibían LM exclusiva o mixta al alta (Figura 12).

Figura 12. Alimentación con LM al alta en RN con DBP moderada-grave a lo largo del periodo de estudio.



10. DISCUSIÓN

10. DISCUSIÓN

10.1. Primer y segundo artículo

Porta R, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A, Ventura PS, Izquierdo Renau M, Ginovart G, and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology. **Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain.** *Acta Paediatr.* 2023;112(3):417-423. doi:10.1111/apa.16625

Porta R, Ventura PS, Ginovart G, García-Muñoz F, Avila-Alvarez A, Izquierdo M. and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology **Changes in perinatal management and outcomes in infants born at 23 weeks of gestational age during the last decade in Spain.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10296-10304. doi:10.1080/14767058.2022.21228

En el primer estudio se demostró que la gran mayoría de RN prematuros nacidos a partir de las 24sg en los años 2004-2019 en España recibieron corticoides prenatales y tratamiento activo en la sala de partos, tal como recomendaban las guías de la SENEo y de la Sociedad Española de Obstetricia vigentes durante el periodo [37,175].

A las 22sg, la conducta activa se aplicó en menos de la mitad de los casos, la administración de corticoides prenatales fue aún menos frecuente, y no varió a lo largo del periodo. La mayoría de los RN con 22.0-22.6sg recibieron cuidados paliativos. En algunos, se aplicó un tratamiento inicial de prueba de ventilación manual con presión positiva, y no se prosiguió con la reanimación si no se producía respuesta en

cuanto a esfuerzo respiratorio y frecuencia cardíaca. Esta puede ser la explicación del 35% de ventilación con presión positiva y sólo el 25% de intubación. A las 23sg, más del 90% de los RN con ventilación manual previa acabaron intubados, lo cual pone de manifiesto una intención de tratar más robusta.

En los RN prematuros nacidos con 23sg, se observó un cambio de conducta y un aumento de supervivencia considerando los quince años del periodo de estudio, aunque menos significativo que en los RN de 24, 25 y 26sg. La EG de 23sg es actualmente la «zona gris» del manejo perinatal en nuestro entorno y donde se generan el mayor número de controversias.

El segundo estudio, centrado en los RN prematuros nacidos de las 23.0 a las 23.6sg en la década más reciente (2010-2019), se planteó esperando que el aumento de manejo proactivo habría tenido un impacto positivo en la supervivencia. En los últimos cinco años del periodo de estudio, las gestantes con riesgo de parto prematuro en las 23sg fueron trasladadas con mayor frecuencia a centros terciarios, recibieron más a menudo corticoides antenatales y sulfato de magnesio, y se les practicaron más cesáreas como modo de finalización del parto. Estos resultados referidos al tipo de manejo están en línea con los resultados de una encuesta realizada en UCIN españolas en los años 2007-2012 [176], en la cual el porcentaje de centros que ofrecían reanimación y soporte activo a RN prematuros de 23sg había aumentado del 30% al 50%. Siguiendo esta tendencia, actualmente se manejan de forma proactiva, en las UCIN integrantes de la red española, cerca de un 90% de los RN con 23sg.

El estudio EPI-SEN [142], publicado en 2015, fue el primero que se focalizó en la evolución de las actitudes perinatales en los límites de la viabilidad en nuestro país. Comparó la mortalidad y morbilidad neonatal de RN con 22-26sg entre dos períodos: 2002-2006 y 2007-2011, y demostró una tendencia significativa hacia un enfoque más

proactivo en el segundo periodo. Si comparamos los datos obtenidos en EPI-SEN con los obtenidos en nuestro segundo estudio observamos un aumento de la administración de surfactante e intubación en la sala de partos en los años posteriores a 2011.

De acuerdo con nuestros resultados, la intensidad del soporte ofrecido a los RN de 23sg también varió a lo largo de la década. En el primer periodo, el nCPAP se usaba en un 4.5% de casos y un 69.8% se intubaban para VMI. El soporte respiratorio no invasivo como primera opción era una práctica todavía poco común hace diez años. En el segundo periodo, se intubó a los RN con mayor frecuencia (80.4%), pero el uso de nCPAP como primera opción se triplicó a un 13.2%. Para aquellos RN que respondían a las maniobras iniciales de rescate con presión positiva, se incrementó el uso del nCPAP como alternativa a la intubación. Ello puede ser explicado por una mejor condición de los RN al nacer y por las políticas de reanimación en sala de partos. La guía española recomienda soporte inicial con nCPAP (preferible a la intubación electiva) en RN por debajo de 30sg que nacen en buenas condiciones (respiración regular efectiva y frecuencia cardíaca superior a 100 latidos por minuto) [5]. El uso de soporte no invasivo como primera opción en RN prematuros extremos en nuestro país ha sido descrito en un estudio reciente [177]. Los buenos resultados de esta aproximación terapéutica menos invasiva obtenidos en algunos centros europeos con amplia experiencia clínica han influenciado probablemente las prácticas en nuestro entorno [178]. Sin embargo, dada la falta de evidencia de que este manejo no invasivo inicial en RN prematuros de menos de 24sg repercuta de forma positiva en la incidencia de DBP [179], y teniendo en cuenta que un gran número acaban precisando VMI, la recomendación de la mayoría de los centros expertos considera la intubación e inicio precoz de VMI como la primera opción en el manejo activo de RN prematuros de 22-23sg [31].

A pesar del cambio de actitud hacia un manejo más proactivo, los resultados del segundo estudio mostraron que las tasas de supervivencia

y de supervivencia sin MNM no habían mejorado en los últimos diez años. Es decir, y tomando en conjunto datos de los dos estudios, en 2019 la supervivencia global (con o sin manejo proactivo) de los RN con 23sg era mayor con respecto a 2004 (más del 25% en 2019 versus 10% en 2004). Pero considerando sólo la supervivencia en aquellos RN de 23sg manejados de forma activa, las tasas de supervivencia y de supervivencia sin MNM se mantuvieron estables en la última década 2010-2019, con un 27.1-25% de supervivencia y un 2.1-2.3% de supervivencia sin MNM.

Los resultados de ambos estudios sugieren una probable falta de uniformidad entre los equipos obstétricos y neonatales, que se hace manifiesta especialmente en la EG de 23sg, aquella que define actualmente la «zona gris» de manejo perinatal. En el primer estudio, los RN prematuros de 23sg fueron tratados de forma activa tras el parto en un 80% de casos, pero sólo un 58% habían recibido corticoides prenatales. En el segundo estudio, y en el segundo periodo (2015-2019), un 86.9% de RN con 23sg fueron tratados de forma activa pero sólo un 69.3% habían recibido alguna dosis de corticoide prenatal, y sólo un 31,7% una tanda completa. La frecuencia de administración de corticoides prenatales es más baja que la de tratamiento activo en la sala de partos. No sólo la frecuencia de tandas completas, que podría ser atribuible a una latencia corta entre el ingreso de la gestante y el parto, sino que también es discordante con el manejo postnatal la frecuencia de tandas parciales, más representativa de la intención de tratar. Otros estudios han puesto de manifiesto estas discordancias [76].

El manejo proactivo en los límites de la viabilidad implica un plan conjunto de acciones perinatales, pactado entre profesionales y familias, que se inicia con el traslado de la gestante a un centro de nivel terciario, y la administración de corticoides prenatales. La eficacia de los corticoides prenatales a EG inferiores a 24sg ha sido demostrada por numerosos estudios [71,72,74,75,78,79] y está recomendada de forma unánime por las guías de manejo.

Uno de los motivos de la discordancia sobre los corticoides prenatales y manejo postnatal podría ser el hecho de que algunos profesionales asocian la administración de corticoides prenatales a un «obligado» manejo activo postnatal, y así lo transmiten a los padres. Si tenemos en cuenta que el mayor beneficio de los corticoides en cuanto a supervivencia se obtiene cuando se han administrado entre 2 y 7 días antes del parto [180], cobra todo el sentido que se administren a partir de las 22.0sg si existe un riesgo alto de parto y se ha consensuado el manejo proactivo a partir de las 23.0sg. Si se produce el parto con 23.0sg y el feto apenas ha recibido una dosis (tanda incompleta) o ninguna, porque el protocolo del centro contempla considerar corticoides y manejo activo como un «paquete» a partir de las 23.0sg, nacerá en una zona de peor pronóstico y con una menor probabilidad de supervivencia y de supervivencia libre de MNM que si nace con la tanda administrada al menos 1-2 días antes. Tanto familias como profesionales pueden aceptar que, si el parto se produce antes de las 23sg, pueden ofrecerse cuidados paliativos al RN aunque se hayan administrado corticoides prenatales.

La guía de reanimación neonatal seguida en nuestro país durante el periodo de estudio situaba la franja de EG de 23-24sg como la zona gris de decisión compartida [37] y no se recomendaba la reanimación antes de las 23.0sg. Las nuevas guías españolas de reanimación neonatal actualizadas en 2021[5] restringen la zona de decisión compartida a las 23sg. Contemplar manejo activo neonatal a las 23sg es una opción cada vez más habitual por parte de los profesionales de la UCIN. Para que tenga sentido, precisa contar con la complicidad del equipo de obstetricia propio y regional. Para trasladar a la gestante, para contactar con el servicio de neonatología para la primera visita de asesoramiento prenatal, una vez que la gestante es ingresada a EG tan tempranas como las 22sg, y para, de forma protocolizada y conjunta, administrar los corticoides antenatales lo antes posible si el riesgo de parto prematuro es alto.

Mientras no exista esta coordinación, y mientras los datos sobre supervivencia en que nos basamos para informar a las familias incluyan en el denominador los RN no tratados de forma activa, los RN prematuros de menos de 23sg tienen un alto riesgo de ser víctimas de la profecía auto-cumplida que les otorga un mal pronóstico vital [23,181].

De forma similar a nuestros resultados, el estudio *California Perinatal Quality Collaborative* [182], reportó una tasa de tratamiento activo a un 19.4% de RN de 22sg que no cambió a lo largo de la década 2011-2018, y un aumento del 64.9% al 83.4% en las tasas de tratamiento activo a las 26sg.

La tasa de cesáreas en partos de 23sg aumentó discretamente en el segundo periodo de nuestro segundo estudio, pero no de forma significativa y permaneció inferior al 20%. La cesárea, en los casos de condiciones obstétricas favorables, no parece añadir un beneficio extra, para el RN, a la combinación de corticoides, antibioterapia materna y sulfato de magnesio [130]. Tanto clínicos como investigadores procedentes de centros donde se proporciona cuidados intensivos perinatales a RN de 22-23sg recomiendan que las decisiones sobre corticoides y cesárea se consideren por separado [73].

La tasa de conducta activa no se relacionó con el nivel de actividad de las UCIN, medido a través del volumen de ingresos anual de RNMBP. En el segundo estudio, la supervivencia y supervivencia sin MNM de los RN prematuros de 23sg en España fueron discretamente más altos en UCIN de más de 50 ingresos anuales de RNMB, pero la diferencia no fue significativa. Aunque la actitud o intención de tratar no tenga relación con el volumen de ingresos de la UCIN, tal como han demostrado otros autores [41], se ha demostrado que influye de forma positiva en la supervivencia [51,63]. Sin embargo, el nivel de actividad de la UCIN no parece tener impacto positivo en el desarrollo psicomotor a los 2 años [114].

Las tasas de supervivencia de los RN prematuros extremos nacidos a partir de las 24sg en España están aumentando, pero son aún bajas en

relación a las de otros países, especialmente en las EG del rango inferior (23-25sg). En un estudio llevado a cabo por el *International Network for Evaluating Outcomes of Neonates* (iNEO, 2007-2013) que incluía datos de 10 redes nacionales procedentes de países desarrollados centrados en los RN prematuros de 24 a 29sg [183], España era el país con las menores tasas de supervivencia: 36% a las 24sg y 59.5% a las 25sg. Las diferencias en supervivencia entre países llegaban a porcentajes de 49% a las 24sg y de 32% a las 25sg.

Previamente, el *Extremely Preterm Infants Study* (EXPRESS) llevado a cabo en Suecia, reportó una supervivencia del 70% al año de vida en RN prematuros extremos nacidos con 22-26sg en 2004-2007 y un aumento al 77% en 2014-2016 [184] en relación a un manejo más proactivo. En contraste, en la cohorte francesa EPIPAGE, del 2011 [47] tan sólo el 0.7% de los RN prematuros de menos de 24sg sobrevivían al alta. Las supervivencias por EG eran de 31.2% a las 24sg, de 59.2% a las 25sg y de 73.3% a las 26sg, tasas muy similares a las de nuestro primer estudio. En la cohorte francesa los resultados habían mejorado con respecto a una cohorte histórica de 1997 pero sin mejoría en la MNM en aquellos nacidos antes de las 25sg. De forma similar, un estudio con datos procedentes de seis regiones italianas obtenidos en 2003-2005 reportó una tasa de supervivencia del 32% en los RN de 22 a 24sg que ingresaban en la UCIN [60].

De nuevo, la actitud del equipo médico y el tipo de aproximación al manejo en los límites de la viabilidad se postulan como explicación de gran parte de estas diferencias entre países. Sin embargo, a pesar del cambio hacía una conducta más activa, demostrado en nuestros dos estudios, la probabilidad de supervivencia en los prematuros de 23sg nacidos en nuestro país se ha mantenido intacta en la década 2010-2019, en la cual sólo uno de cada cuatro RN de esta EG, manejado de forma activa, sobrevive. Si bien ello supone una mejoría respecto a la década previa, en la cual la tasa de supervivencia era menor al 20%, la supervivencia de los RN prematuros de 23sg nacidos en España dista

de la de centros y países con tradición proactiva y experiencia de larga evolución [33,185,186].

Probablemente sean necesarios unos años más de consolidación de las nuevas guías de manejo perinatal. La guía española de reanimación neonatal actualizada en 2021 [5] contempla, de forma más amplia que las previas, el manejo activo de los RN prematuros en los límites de la viabilidad, considera una opción realista el manejo activo a las 23sg, e introduce conceptos que apelan al manejo prenatal. Esta guía no estaba vigente en el periodo de nuestros estudios. En Suecia, la aparición de la guía de manejo perinatal avalada por el sistema nacional de salud, en 2016 [43], que recomendaba considerar el manejo activo a partir de las 23sg y fue refrendada por obstetras y neonatólogos, atenuó las diferencias regionales previas existentes en el país en cuanto a manejo y resultados, y llevó a un aumento de la supervivencia de los RN prematuros de menos de 24sg, que en 2018 se duplicó con respecto a 2007 (38% versus 20%).

En Francia, el cambio en las guías manejo perinatal adoptado en 2020 ha llevado a un aumento de traslados de gestantes con riesgo de parto prematuro de 22-23sg a centros terciarios y a un aumento de nacimientos de RN prematuros extremos, de momento sin disminución significativa en la morbilidad, según han publicado dos centros de referencia [187]

Un estudio reciente demuestra como las guías de la BAPM publicadas en 2019, que actualizaron el manejo perinatal en los límites de la viabilidad en el Reino Unido, han llevado a que la supervivencia al alta en RN prematuros de 22sg se multiplique por 3 comparando 2018-2019 con 2020-2021 (8.2 % versus 2.5%) [188], y que la supervivencia sin MNM haya pasado del 0% al 7.6%. Ello está en relación con una mayor frecuencia de manejo perinatal focalizado en la supervivencia consensuado con las familias: un 38.4% de prematuros nacidos con 22.0-22.6sg son reanimados en sala de partos en los últimos dos años y

un 28.1% de ellos ingresan en la UCIN. Según este mismo estudio, en los RN prematuros de 23sg, en los cuales el manejo proactivo ya era >90% antes de las nuevas guías, la supervivencia al alta ha cambiado poco (39% en 2020-21 versus 37% en 2018-2019), así como la supervivencia sin MNM (sin incluir la DBP), que es del 12.8%, versus 15.4% previa a las nuevas guías.

Por tanto, es de esperar en nuestro país que este cambio de actitud promovido por las recomendaciones nacionales, así como la adquisición progresiva de experiencia en cuidados de calidad, se vea reflejado, en estudios próximos, en una mejoría de la supervivencia y quizá en una disminución de la MNM en los RN prematuros extremos. Ha llegado el tiempo de abandonar los «tratamientos de prueba» y adoptar la actitud de «manejo enfocado a la supervivencia». El impacto sobre la carga asistencial de las UCIN que supone un aumento de los ingresos de RN de tan alta complejidad como son los RN prematuros extremos debe ser tenido en cuenta, dado que sólo con la provisión de medios humanos y tecnológicos adecuados y altamente especializados, será posible mejorar y mantener unos resultados correctos en cuanto a mortalidad y morbilidad.

10.1.1. Fortalezas y limitaciones del primer y segundo estudios

La fortaleza más destacable de ambos estudios es la recogida de datos estandarizada que permite el registro nacional, con definiciones uniformes de las variables y el carácter prospectivo de la inclusión de pacientes. El hecho de que hubieran sido incluidos en la base de datos SEN1500, según datos del Instituto Nacional de Estadística, más del 80% de los RNMBP nacidos en España, lo convierte en un estudio casi poblacional. El tamaño muestral es otra fortaleza del primer estudio.

Ambos estudios poseen limitaciones. No se dispuso de información sobre el número de RN que murieron antes del ingreso en UCIN y nacieron en centros que no participaron en SEN1500, y por lo tanto pueden

suponer un sesgo de selección. Aquellos RN más graves pudieron haber fallecido antes de ser trasladados a centros pertenecientes a SEN1500. El tamaño de la muestra es otra limitación del segundo estudio.

10.2. Tercer artículo

Verd S, Porta R, Ginovart G, Avila-Alvarez A, García-Muñoz Rodrigo F, Izquierdo Renau M, Ventura PS. **Human milk feeding is associated with decreased incidence of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants.** *Children (Basel)*. 2023;10(7):1267. Published 202

Los resultados de este estudio multicéntrico basado en una cohorte nacional sobre la morbilidad de los RN prematuros extremos, mostraron que aquellos que estaban alimentados con LH al alta, en cualquier cantidad, tenían un menor riesgo de DBP moderada-severa respecto a los que estaban alimentados con fórmula.

Se encontró un aumento del porcentaje de RN alimentados con LH al alta. Esta mejoría en la provisión de LH podría estar relacionada con la implementación de los cuidados centrados en el desarrollo y la familia en las UCIN españolas durante el periodo de estudio [189].

Las tasas de DBP aumentaron de forma significativa durante el período. En los últimos años, menos de la mitad de los RN de nuestra población estaban libres de DBP moderada-severa. La mayoría de estudios de tendencias temporales sobre evolución respiratoria de los RN prematuros extremos han reportado resultados similares [177,190-192]. A pesar de la introducción de estrategias de ventilación mecánica menos invasivas, las tasas de DBP han permanecido invariables e incluso han aumentado en los RN más inmaduros. Ello puede ser explicado por varias razones. En primer lugar, los cambios en la definición y manejo de la DBP y su condición no homogénea. La definición clásica de DBP moderada-severa se basaba en la necesidad de oxigenoterapia suplementaria o de soporte

con presión positiva a las 36 semanas de EPM [65]. Más recientemente se ha propuesto una nueva definición y clasificación, basada en el tipo de soporte requerido a las 36 semanas, independientemente de la concentración de oxígeno administrada [193]. La DBP moderada-severa o grado 2-3 según los nuevos criterios se basa en la necesidad de nCPAP o de cánulas nasales de alto flujo (CNAF) a ≥ 2 L/min (moderada) o VMI (severa). La base de datos SEN1500 incluyó datos sobre soporte con presión positiva a las 36 semanas de EPM a partir de 2010, cuando el uso del nCPAP y de las CNAF se generalizaron en las UCIN españolas. En segundo lugar, el aumento de supervivencia de los RN prematuros extremos ha conllevado un aumento de morbilidad en los supervivientes [191].

En RN prematuros de menos de 24 semanas, la supervivencia libre de DBP prácticamente no existe [188,194]. La supervivencia a EG extremas en España es aún baja, tal como han demostrado los dos estudios previos de esta tesis, y ello podría explicar la tasa relativamente baja de DBP moderada-severa encontrada en nuestro estudio (43.7%). En el estudio comparativo que incluyó las cohortes EXPRESS (Suecia), EPICURE-2 (Reino Unido), y EPIPAGE (Francia)[195], las tasas de DBP eran del 68.6% y del 77% respectivamente en los dos primeros, mientras que, en la cohorte francesa, con menos supervivientes de menos de 25sg, la tasa de DBP era del 39.2%. Otro hecho que puede haber contribuido a esta baja tasa podría ser el aumento progresivo de tasas de alimentación con LH en los prematuros de nuestro país

Los factores asociados a un mayor riesgo de DBP moderada-severa encontradas en este estudio han sido también descritos previamente, y se refieren sobre todo a la gravedad respiratoria de los primeros días, la presencia de DAP significativo y la sepsis tardía [196].

Los dos aspectos principales de este estudio han sido objeto de interés en los últimos años. Por un lado, no disponemos de evidencia científica sobre la mayoría de tratamientos que se aplican a los RN prematuros

extremos [73,197]. Por otro lado, la investigación en curso sobre la patogénesis de la DBP analiza el valor potencial de la LH para prevenir y disminuir el impacto de esta patología [198,199].

El estrés oxidativo es uno de los mecanismos implicados en la génesis de la DBP, y la actividad antioxidante es el mecanismo probable mediante el cual la LH ejerce un rol protector [200].

En el pulmón de un RN prematuro extremo en desarrollo, la hiperoxia aumenta la muerte celular del epitelio alveolar y el remodelamiento vascular pulmonar [201]. A pesar de que el desbalance oxidativo juega un papel en el desarrollo de la DBP, la investigación en moléculas antioxidantes en RN prematuros es limitada, lo cual complica la cuestión de cómo administrar terapias exógenas antioxidantes. Sin embargo, la alimentación con LH se alinea con el balance oxidante/antioxidante que se inicia en la etapa prenatal, y proporciona componentes activos y células pluripotenciales que minimizan el daño oxidativo [202,203]. La LH contiene también inmunoglobulinas, mediadores antiinflamatorios y microbiota. Una duración prolongada de la lactancia materna se ha asociado a un mayor volumen del timo y a mayores recuentos de linfocitos T en la infancia [204]. Todo ello convierte a la LH en la alimentación más segura para estos pacientes.

Además de las propiedades de la LH, la optimización de la nutrición con un aporte calórico adecuado durante el periodo postnatal es fundamental para favorecer el crecimiento alveolar [205,206].

Existen tres revisiones sistemáticas que han analizado el riesgo de DBP en relación a la alimentación con LH (MOM o LHD) en RNMBP [198,199,207]. Los estudios comparan alimentación con LH exclusiva con alimentación exclusiva con fórmula, LH no exclusiva con fórmula exclusiva, y el efecto dosis-respuesta de la alimentación con LH. Los resultados mostraron un impacto positivo de la LH sobre la evolución respiratoria: la alimentación con LHD tenía efecto protector sobre la DBP y las necesidades de VMI [198], una alimentación con LH exclusiva reducía significativamente el

riesgo de DBP y la alimentación con LH fresca no pasteurizada protegía a los RNMBP frente a la DBP [199]. El tercer metaanálisis confirmó que la alimentación con LH, no sólo exclusiva sino en cualquier cantidad, mostraba un efecto protector sobre el desarrollo de DBP [207].

Más recientemente, un estudio retrospectivo publicado en 2020 incluyendo a 1363 RNMBP demostró que, los que recibían al menos 50 mL/kg/día durante las primeras cuatro semanas, poseían un menor riesgo de DBP de cualquier grado, y que cantidades menores no eran protectoras [208].

Un análisis retrospectivo de 2022 demostró que la administración de LH en las primeras 72 horas se asociaba a una menor incidencia de DBP moderada-severa [209]. Otro estudio que incluyó 4470 RN muy prematuros demostró una reducción de la DBP 31% en aquellos alimentados exclusivamente con LH [210]. Finalmente, un análisis multivariante publicado en 2023 demostró una reducción del riesgo de DBP del 66% en RNMBP alimentados con LH fresca (exclusiva o con complementada con fórmula), respecto a aquellos alimentados con LH pasteurizada (exclusiva o complementada con fórmula) [211].

Desde 2011, más de la mitad de los RN prematuros extremos de nuestro estudio con el diagnóstico de DBP moderada-severa recibían alguna cantidad de LH al alta de la UCIN. Se trata de una proporción notable, comparada con estudios previos sobre porcentajes de prematuros que continúan recibiendo leche materna tras el alta: 12% de RN con menos de 28sg [212], o 28-50% de los RNMBP en estudios norteamericanos, o 38-66% en estudios de otros países [213,214].

En nuestro estudio no se recogió información sobre la evolución previa de la alimentación con LH durante la estancia en UCIN. Sabemos que la mayoría de la población se alimentó con LH (MOM o LHD) durante su estancia, pero que alrededor de la mitad acaban siendo alimentados sólo con fórmula, por el uso limitado de la LHD a las primeras semanas y/o por la pérdida progresiva de producción de MOM. Ello nos permite inferir los

3 grupos de nuestro estudio como: un grupo que se alimentó con mayores cantidades de LH (aquellos que tomaban lactancia materna exclusiva al alta); un segundo grupo que se alimentó con LH probablemente en menor cantidad que el anterior (lactancia mixta al alta); y un tercer grupo que recibió la menor cantidad de LH durante el ingreso, dado que al alta recibía sólo fórmula.

Nuestros resultados se alinean con la investigación publicada previamente, dado que demuestran que, no sólo la LH exclusiva, sino cualquier cantidad de LH, pueden disminuir la incidencia de DBP. Y apuntan a una relación dosis-respuesta inversa y no lineal entre la cantidad de LH recibida y la tasa de DBP. Nuestro estudio contribuye a aumentar el conocimiento sobre el beneficio potencial de la MOM y la LHB en la reducción de la DBP, específicamente en el grupo de los RN más inmaduros.

El papel protector sobre la DBP de la LH continua tras el alta de la UCIN. Se ha asociado con menor número de visitas a urgencias, menos necesidad de corticoides sistémicos, menos tos o episodios de broncoespasmo y una tendencia a menor riesgo de re-ingreso [215].

10.2.1. Fortalezas y limitaciones del tercer estudio

La limitación principal del estudio reside en el hecho de que se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, sin intervención, que no fue diseñado para establecer relaciones causa-efecto. Por lo tanto, la relación entre la alimentación con LH y la DBP debe ser contemplada como una asociación. Además, no disponemos de datos sobre la duración y cantidades de LH recibidas desde el nacimiento hasta el alta.

Como segunda limitación, debemos citar los cambios en el manejo médico de la DBP que se han introducido a largo del periodo de estudio, sobre todo en lo referente al uso de sistemas de ventilación no invasiva. Las variables nCPAP, ventilación nasal con presión positiva intermitente y CNAF a las 36 semanas de EPM se incluyeron en el registro a partir de

2010. Algunos RN antes de 2010 que precisaban nCPAP o CNAF a ≥ 2 L/min, sin necesidad de oxígeno suplementario (FiO_2 0.21) a las 36 semanas podrían no haber sido incluidos en el grupo de DBP moderada-severa. No obstante, la mayoría de pacientes con esta condición suelen recibir una FiO_2 superior a 0.21, y por tanto habrían sido categorizados en la DBP moderada-severa. Además, el uso de CNAF en las UCIN españolas era muy poco habitual antes de 2010.

La fortaleza del estudio es el tamaño de la población, y el hecho de haber obtenido los datos de un registro nacional con recogida estandarizada.

11. CONCLUSIONES

11. CONCLUSIONES

A lo largo del periodo de estudio, que abarca las últimas dos décadas de atención a los recién nacidos prematuros nacidos en los límites de la viabilidad (22.0-26.6 semanas de gestación) en nuestro país, hemos encontrado que:

1. Las tasas de supervivencia globales han mejorado, pero son bajas en comparación con las de países o centros con tradición de conducta activa.
2. La conducta activa en los recién nacidos de 22 semanas de gestación es muy poco habitual y no ha cambiado a lo largo del periodo. La supervivencia a esta edad gestacional es muy baja.
3. La conducta activa en los recién nacidos prematuros en los límites de la viabilidad a partir de las 23 semanas de gestación ha aumentado, especialmente en los últimos años.
4. A las 23 semanas de gestación la frecuencia de administración de corticoides prenatales es inferior a la de conducta activa neonatal.
5. A pesar del aumento en la conducta activa, la supervivencia y la supervivencia sin morbilidad neonatal mayor de los recién nacidos de 23 semanas de gestación no han mejorado en la última década.
6. Los resultados sugieren la necesidad de protocolos conjuntos entre equipos obstétricos y neonatales, consensuados con las familias. Las discordancias entre manejo prenatal y postnatal pueden ser una de las causas de la falta de mejoría en las tasas de morbilidad y mortalidad.

7. Existe una asociación entre la alimentación con lactancia materna, en cualquier cantidad, y un menor riesgo de displasia broncopulmonar moderada-grave en la población neonatal más vulnerable, los recién nacidos prematuros extremos.
8. Las estrategias de calidad asistencial para el cuidado de estos pacientes deben incluir siempre las medidas para favorecer el uso de lactancia materna y el mantenimiento de la lactancia materna a largo plazo.

12. ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA TESIS

12. ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA TESIS

Porta R, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A, Ventura PS, Izquierdo Renau M, Ginovart G, and the SEN1500 Neonatal Network of the Spanish Society of Neonatology. **Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain.** *Acta Paediatr.* 2023;112(3):417-423. doi:10.1111/apa.16625



SCAN ME

ORIGINAL ARTICLE

Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain

Roser Porta¹ | Fermín García-Muñoz Rodrigo² | Alejandro Avila-Alvarez³ |
Paula Sol Ventura¹ | Montserrat Izquierdo Renau⁴ | Gemma Ginovart¹ |
the SEN1500 Network of the Spanish Society of Neonatology, Spain

¹Division of Neonatology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

²Division of Neonatology, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno-Infantil, Las Palmas, Spain

³Division of Neonatology, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, Spain

⁴Division of Neonatology, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain

Correspondence

Roser Porta, Division of Neonatology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.
Email: roserporta1966@gmail.com

Abstract

Aim: To describe the trends in the delivery room approach and survival of extremely premature infants over the past two decades.

Methods: Time-series analysis of infants included in the Spanish SEN1500 network from 2004 to 2019. Patients born from 22+ 0 to 26+ 6 weeks were included. The primary outcome was an active approach in the delivery room. Survival and temporal trends were also studied.

Results: The study population included 8284 patients. At 22 and 23 weeks, an active approach was followed in 41.4% and 80.8%. A temporal trend toward a more active approach was observed at 23 weeks. Antenatal steroids were administered in 19.6% and 58.1% at 22 and 23 weeks. From 24 weeks, an active approach was applied in nearly all cases throughout the period, and more than 80% of patients received antenatal steroids. The rates of survival after an active approach were 8.7%, 21.6%, 40.6%, 59.9%, and 74.7% at 22, 23, 24, 25, and 26 weeks and significantly increased over the period, except for infants born at 22 weeks.

Conclusion: Active management and survival of infants born from 23 weeks increased over the period, but the frequency of antenatal steroid administration was lower than the intention to resuscitate.

KEYWORDS

active perinatal care, delivery room management, extremely preterm infants, limits of viability.

1 | INTRODUCTION

The care of pregnant women and neonates at the limits of viability is one of the greatest challenges in contemporary medicine, from a clinical and ethical point of view. Advances in the obstetric care of women with threatened preterm labour and in neonatal intensive care have led to an increase in the survival of premature infants in last decades. The gestational age (GA) at which a neonate

is considered viable enough to justify active perinatal behaviour has been lowered.¹ The limits of viability are currently defined as 22–23 weeks in most Western countries.^{2–5}

Factors that influence survival other than GA have been defined. Some of them are modifiable and are closely related to the clinical approach of the obstetric and neonatal teams to deliveries in these GA. These include the use of antenatal steroids,^{6,7} the use of magnesium sulphate for neuroprotection,⁸ the in utero transfer to

a reference centre, the level of support during resuscitation of the neonate, and the criteria for neonatal intensive care (NICU) admission.⁹ The existing variability in the attitude of healthcare providers toward cases at the limits of viability can be decisive in neonatal survival and morbidity.^{10–12} Several studies published in countries and centres with standard proactive management offer data on the favourable evolution of a growing percentage of preterm infants born before 24 weeks.^{13–16} Survival and future quality of life largely depend on the attitude of the perinatal care team.^{10,17,18}

The limits of viability have been established at 23–24 weeks in Spain and have remained unchanged in the last two decades.¹⁹ A consensus has been reached between obstetricians and neonatologists in opting for active perinatal management from 24 to 25 weeks onwards. However, the perinatal approach in situations of threatened premature labour at a GA of 22–24 weeks in our country seems not to have been uniformly proactive. The present study was carried out to describe the perinatal approach in premature infants born between 22 and 26 weeks of GA in Spain, including the frequency of proactive management from the admission of the pregnant woman to the supportive measures offered to the infant in the delivery room. We hypothesised that the proactive attitude toward births at the limit of viability has increased in recent years in our country and has been accompanied by an increase in survival.

2 | METHOD

We performed a retrospective study of data collected prospectively in the Spanish neonatal SEN1500 network. This database collects the maternal and perinatal data on morbidity and mortality of premature infants born with a weight equal to or <1500 g, born in the 64 collaborating centres or admitted to them in the first 28 days of life.²⁰ SEN1500 includes all premature infants born alive from 22+0 weeks, whether they are admitted to the NICU or die in the delivery room, with or without resuscitation. The population represents approximately two-thirds of the very low birthweight (VLBW) and more than 80% of the extremely low birthweight infants born in Spain. NICUs are classified according to the number of admissions of VLBW infants per year, as follows: low-activity NICUs (less than 50 admissions) and high-activity NICUs (50 or more admissions).

Preterm infants from 22+0 to 26+6 weeks GA born between 2004 and 2019 were included in this study. Those with major congenital anomalies were excluded (Appendix S1). The main study outcome was an active approach in the delivery room, defined as any attempt of resuscitation. To determine the different levels of resuscitation, the following variables were collected: intermittent positive pressure ventilation, intubation, nasal continuous positive airway pressure, chest compressions, and adrenaline administration. Other recorded variables were GA, birthweight, sex, type of delivery, and antenatal steroids administration, including a partial or a complete course. Mortality in the delivery room and survival to first hospital discharge in actively managed infants were recorded. The temporal trends of the main study outcomes during the study period

Keynotes

- Outcomes of infants born at the limits of viability have not been extensively studied in Spain.
- The active management and the survival to hospital discharge from 23 weeks are increasing.
- The rate of antenatal steroids administration is lower than the neonatologists' intention to provide active care.

were analysed, as well as the possible differences according to the activity of the NICUs.

The study was approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Data registered in the SEN1500 database are anonymised and are utilised in accordance with the national data protection laws and regulations. Data use was approved by the ethics and research committees of the collaborating centres.

2.1 | Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), and differences between groups were examined with the Student *t*-test or the Mann-Whitney *U*-test, as appropriate. Qualitative variables are expressed as *n/N* ratio (%) and compared using the Chi-square test or Fisher's exact test. Whenever appropriate, 95% CI for means and proportions are also shown. The proactive care and survival to hospital discharge stratified by GA age was studied by Poisson regression, with robust estimation of the variance, with 26 weeks as reference group. Results are expressed as risk ratios (RR) and 95% CI for the whole period. All comparisons were two-tails tested and a *p*-value <0.05 was considered significant. To study the annual evolution of the outcomes of interest, we performed time series analyses with the interactive expert modeller available in the IBM® SPSS® v25 software (IBM Corp).²¹ Curves were smoothed using Holt or autoregressive integrated moving average models to visually detect overall trends, which were then evaluated by linear regression. Results are shown graphically and trends are given as unstandardized coefficients and 95% CI. The comparison between the proportion of survivors in cases of active approach versus the entire group of patients for each GA was carried out using the binomial test for a proportion.

3 | RESULTS

A total of 8739 patients born from 22+0 to 26+6 weeks GA were registered in the SEN1500 database during the study period. After excluding patients with major congenital anomalies or with incomplete data, 8284 patients were included in the study (Figure 1). Of

these, 691 (8.3%) were born at 22–23 weeks. Table 1 shows the general characteristics of the population and the most relevant perinatal interventions. At 22 weeks, an active approach was followed to some extent in 41.1% of cases, and, at 23 weeks, it was followed in 80.9% of cases. Antenatal steroids were administered to 19.6% of infants born at 22 weeks and 58.1% of infants born at 23 weeks. Infants 24 weeks GA or older received at least one dose of antenatal steroids in more than 80% of cases and an active perinatal management in almost 100% of them (Table 1). No significant differences were found between high-activity NICUs, active approach 97.4%,

low-activity NICUs, and active approach 97.7% ($p = 0.285$; RR 0.848, 95% CI 0.639–1126).

Figure 2 shows the proportion of patients that received and active approach (Figure 2A) and the proportion that survived (Figure 2B), stratified by GA, for the whole period of study. Both, the active approach and survival significantly increased with increasing GA. Figure 3 shows the survival by GA in infants who received an active approach compared to the entire group. Finally, Figure 4 shows the temporal trends in the active approach and survival over the years stratified by GA and for the whole population. Except for the 22 weeks GA patients, in whom a nonsignificant trend toward a less active approach was observed over the years, an upward trend was observed in the rest of the group. However, these trends did not reach statistical significance for any of the GA. Regarding survival, we observed a significant increase over the years for all GAs, except for infants born at 22 weeks GA.

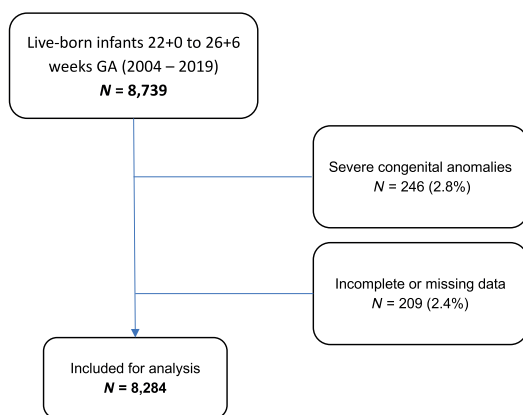


FIGURE 1 Flow chart of the study population. GA, gestational age

4 | DISCUSSION

In this large retrospective cohort study, we showed that the majority of preterm infants born with more than 24 weeks of GA received antenatal steroids and were actively resuscitated in the delivery room, consistent with current guidelines from the Spanish Obstetric and Neonatal Societies during the study period.^{19,22} At 23 weeks, the rate of neonates receiving some type of resuscitation increased throughout the study period and was greater than 80%. The administration of antenatal steroids, even partial, occurred much less frequently (58%). At 22 weeks, the active approach was applied in less

TABLE 1 Patients' characteristics and delivery room approach according to gestational age

	22 weeks N = 56	23 weeks N = 635	24 weeks N = 1841	25 weeks N = 2584	26 weeks N = 3168	p
Birthweight (g), mean (SD)	533.7 (108.1)	590.3 (89.3)	669.7 (105.6)	761.5 (125.9)	859.6 (157.1)	<0.001
Male sex	40/56 (71.4)	357/635 (56.2)	1027/1841 (55.8)	1363/2584 (52.7)	1702/3168 (53.7)	0.017
Outborn	7/56 (12.5)	35/635 (5.5)	104/1841 (5.6)	116/2584 (4.5)	217/3168 (6.8)	0.001
Multiple gestation	13/56 (23.2)	209/635 (32.9)	558/1841 (30.3)	775/2584 (30.0)	904/3168 (28.5)	0.149
Antenatal steroids (at least one dose)	11/56 (19.6)	369/635 (58.1)	1507/1841 (81.9)	2236/2584 (86.5)	2695/3168 (85.1)	<0.001
Antenatal steroids (complete course)	3/56 (5.4)	158/635 (24.9)	946/1841 (51.4)	1582/2584 (61.2)	1975/3168 (62.3)	<0.001
Intrapartum magnesium sulphate	0/15 (0)	91/271 (33.6)	439/773 (56.8)	718/1057 (67.9)	769/1223 (62.9)	<0.001
Caesarean section	11/56 (19.6)	97/635 (15.3)	703/1841 (38.2)	1328/2583 (51.4)	1990/3168 (62.8)	<0.001
IPPV	20/56 (35.7)	486/635 (76.5)	1691/1841 (91.9)	2327/2584 (90.1)	2729/3168 (86.1)	<0.001
nCPAP	2/54 (3.7)	48/623 (7.7)	324/1807 (17.9)	687/2504 (27.4)	1031/3076 (33.5)	<0.001
Intubation	14/56 (25.0)	448/634 (70.7)	1514/1841 (82.2)	1865/2579 (72.3)	2005/3161 (63.4)	<0.001
Chest compressions	4/56 (7.1)	54/633 (8.5)	231/1837 (12.6)	257/2561 (10.0)	288/3152 (9.1)	0.001
Epinephrine	5/56 (8.9)	49/633 (7.7)	172/1836 (9.4)	172/2566 (6.7)	180/3155 (5.7)	<0.001
Death in the delivery room	32/56 (57.1)	123/635 (19.4)	72/1841 (3.9)	25/2584 (1.0)	15/3168 (0.5)	<0.001
Active approach	23/56 (41.1)	514/635 (80.9)	1798/1841 (97.7)	2579/2584 (99.8)	3166/3168 (99.9)	<0.001

Note: All values are n/N (%), where N is the total number of patients with available data for the variable of interest, except where otherwise specified. Abbreviations: IPPV, intermittent positive pressure ventilation; nCPAP, nasal continuous positive airway pressure. [Correction added on 24 December 2022, after first online publication: The preceding active approach value for 23 and 24 weeks of table 1 has been updated in this current version]

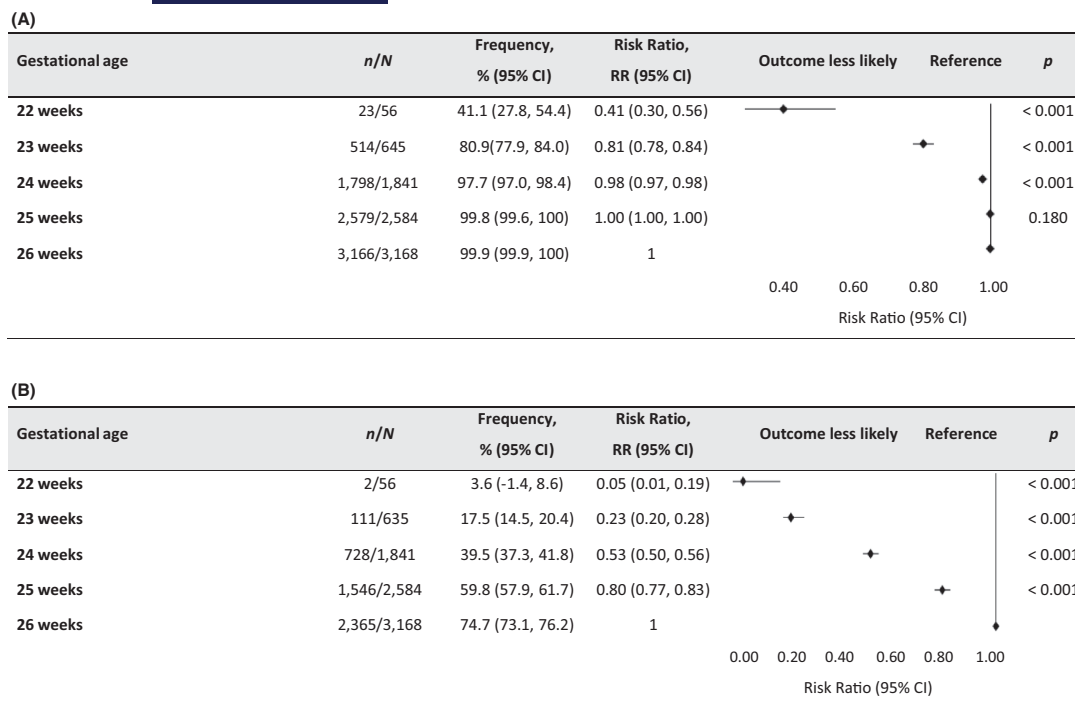


FIGURE 2 (A) Active approach according to gestational age (Poisson regression) with 26 weeks as reference group. Proportions are presented as n/N and percentage with 95% confidence interval. (B) Survival according to gestational age (Poisson regression) with 26 weeks as reference group. Proportions are presented as n/N and percentage with 95% confidence interval.

than half of the cases, and the administration of steroids was even less frequent.

The obtained results suggest a probable lack of uniformity between obstetric and neonatal teams. Proactive management within the limits of viability involves a perinatal action plan agreed upon by professionals and families that begins with the transfer of the pregnant woman to a centre with an appropriate level of care and the administration of antenatal steroids, which have proven effectiveness even at a GA of 22–23 weeks.²³ The administration of antenatal steroids could wrongly be associated by some staff or parents with proactive management of the neonate, a 'road of no return'. In fact, they exert their greatest positive effect on survival 2–7 days after administration and allow the foetus at risk of extremely preterm birth to be placed in an area of improved prognosis. If the shared decision of the parents and team is for active management from 23 weeks onwards, the administration of the antenatal steroids course from 22+0 weeks makes perfect sense. The administration of corticosteroids is not incompatible with the option of offering palliative care to the neonate if delivery occurs at a GA before the one when an active approach has been agreed upon.

The majority of guidelines from countries with a sociocultural environment similar to ours recommend the transfer of pregnant

women to centres with a level of care adequate to manage extremely premature infants.^{2–4} The recently updated Neonatal Resuscitation Group guidelines of the Spanish Society of Neonatology include the recommendations to consider antenatal steroids and transfer the pregnant woman to tertiary-level centres after 22 weeks.²⁴

The percentage of infants born under 24 weeks who are actively resuscitated in our country is still low. However, it seems to be increasing in recent years, especially for infants born at 23 weeks. The Spanish resuscitation guidelines followed during the study period considered 23–24 weeks to be the grey area for decision-making. Resuscitation below 23 weeks was not recommended. The new Spanish guidelines updated in 2021 place the shared decision zone at 23 weeks.²⁴ The guidelines of the Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics, published in 2003 and updated in 2012,²² recommended the use of antenatal steroids in threatened preterm labour from 24 weeks. In this context, an active perinatal approach with preterm infants born after 24 weeks has been the usual norm, while those born at 23 weeks have been, to a certain extent, victims of the prophecy of an inevitable poor prognosis. The proactive management attempts that some neonatal units are incorporating have not been accompanied by the same degree of involvement by obstetric services. This fact, also described by others,²⁵ has been shown to be responsible for an increased risk of mortality in extremely premature

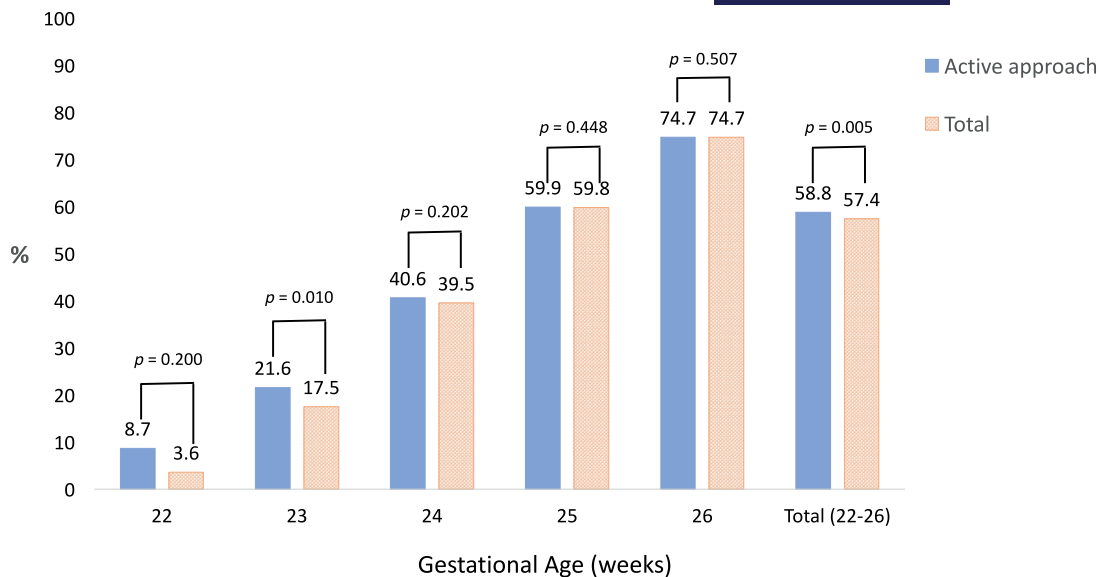


FIGURE 3 Survival by GA in infants receiving an active approach

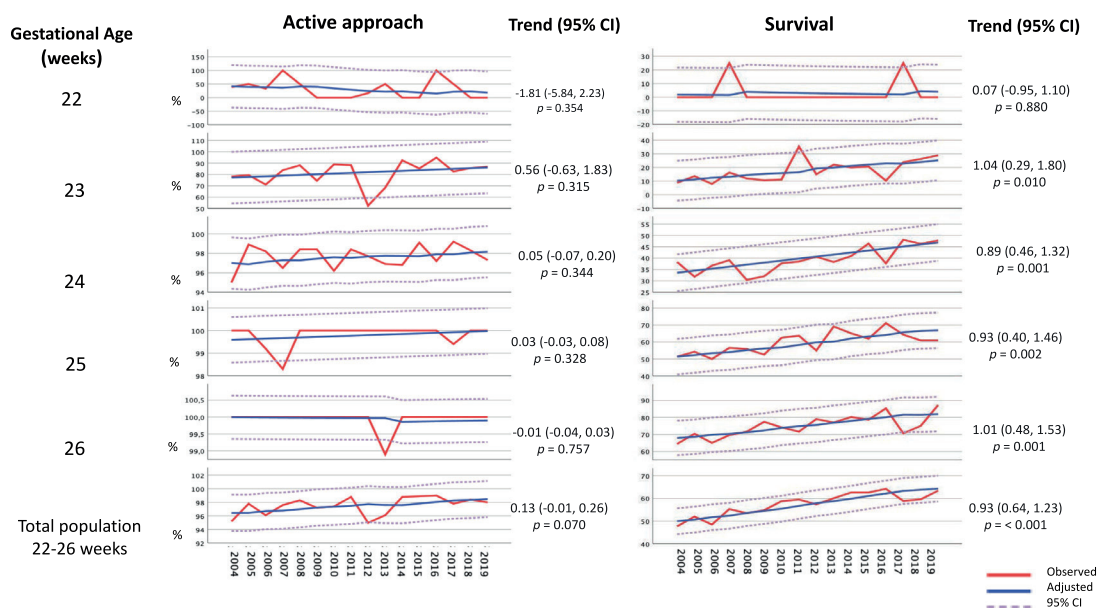


FIGURE 4 Temporal trends in active approach and survival

infants, while the consensual perinatal intention to treat improves the prognosis.¹⁷

Most of the infants born at 22 weeks GA were offered palliative care. However, in some settings, a trial of intermittent positive pressure ventilation was applied, and resuscitation was discontinued if

there was a lack of response. This could be one explanation behind a rate of 35% of intermittent positive pressure ventilation or 25% intubation among those infants born at 22 weeks. At 23 weeks, more than 90% of previously ventilated patients were intubated, indicating a more robust intention to treat.

Active approach rates were not significantly related to the volume of VLBW admissions to NICUs, as has also been reported by others.¹⁰

Similar to our results, the California Perinatal Quality Collaborative reported a rate of active treatment of 19.4% in infants born at 22 weeks that did not change during the last decade (2011–2018) and an increase from 64.9% to 83.4% in the rates of active treatment at 23 weeks.²⁶

The survival rates of extremely preterm infants in Spain are clearly improving but are still low compared to those of other countries, mainly at extreme GA. A study carried by The International Network for Evaluating Outcomes (iNEO, 2007–2013) of neonates, included data from 10 national neonatal networks from nine developed countries, and was focused on extremely preterm infants (24–29 weeks).²⁷ Spain was the country with the lowest survival rates, with 36% at 24 weeks and 59.5% at 25 weeks. The differences in survival between countries reached 49% at 24 weeks and 32% at 25 weeks. The attitude of the healthcare team and the approach at the limits of viability could explain a large part of these differences.

Previously, the Extremely Preterm Infants Study in Sweden (EXPRESS study) reported an overall 1-year survival of 70% in extremely preterm infants born alive at 22–26 weeks of gestation (2004–2007), as a consequence of proactive perinatal management.²⁸ In contrast, the EPIPAGE-2 cohort study,²⁹ which compared two cohorts in France, 2011 versus 1997, showed that only a total of 0.7% infants born before 24 weeks of gestation survived to discharge, while survival increased with increasing GA: 31.2% at 24 weeks, 59.1% at 25 weeks, and 75.3% at 26 weeks. This improvement in survival was accompanied by an overall reduction in severe morbidity, but there was no appreciable change for those born at <25 weeks. Similarly, a study including infants from six Italian regions (2003–2005) reported a survival rate of 32% in those born at 22–24 weeks who were admitted to the NICU.³⁰

The strengths of our study were the size of the population and the standardised collection of variables provided by the national network database, with uniform definitions of variables and the prospective enrolment of patients. The fact that more than 80% of the extremely low birthweight infants born in Spain were included, according to data from the National Institute of Statistics, makes it an almost population-based study.

Our study had some limitations. We did not have information about the number of infants who died before admission to the NICU in centres that did not participate in SEN1500. Therefore, there could be a selection bias related to the sickest infants who might have died before transfer to the reference centres where the data were collected.

5 | CONCLUSION

The results of the present study showed that the active management and survival of extremely preterm infants in Spain has increased at the lowest gas, but the survival rates are still low. No active approach

was adopted in the delivery room in a high percentage of infants born under 24 weeks, especially in those under 23 weeks. The intention to treat and actively manage infants born at 23 weeks increased, but the frequency of antenatal steroids administration was lower than the intention of resuscitation. The low survival rates in premature infants born at the limits of viability in our country could be partially explained by this nonuniform proactive approach.

These data highlight the need for consensus protocols among obstetricians, neonatologists, and families. Information on future survival and quality of life should be based on patients with active perinatal management.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge all the investigators of the SEN 1500 for the assistance provided. The list of investigators is provided in (Appendix S2).

FUNDING INFORMATION

No specific grant for this research has been received.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

ORCID

Roser Porta  <https://orcid.org/0000-0003-1389-7614>

Fermin Garcia-Muñoz Rodrigo  <https://orcid.org/0000-0001-6028-9158>

Alejandro Avila-Alvarez  <https://orcid.org/0000-0001-5541-6968>

Montserrat Izquierdo Renau  <https://orcid.org/0000-0003-4415-8099>

org/0000-0003-4415-8099

REFERENCES

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314:1039–1051.
2. Domellöf M, Jonsson B. The Swedish approach to Management of extreme prematurity at the borderline of viability: a historical and ethical perspective. *Pediatrics*. 2018;142(Suppl 1):S533–S538.
3. Mactier H, Bates SE, Johnston T, et al. Perinatal management of extreme preterm birth before 27 weeks of gestation: a framework for practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(3):232–239.
4. Safer Care Victoria. Extreme prematurity Clinical guidance draft for consultation 2 Safer Care Victoria Extreme prematurity. 2020. <https://www.safercare.vic.gov.au/>
5. Ancel PY, Breart G, Bruel H, et al. Propositions for perinatal care at extremely low gestational ages – working group on “extremely low gestational ages” for SFMP, CNGOF, and SFN. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020;48:850–857.
6. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2021:CD004454. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub4
7. Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e183235. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3235

8. Doyle L, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661. doi:10.1002/14651858.CD004661.pub3
9. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, 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.* 2016;354:i2976. Published 2016 Jul 5. doi:10.1136/bmj.i2976
10. Rysavy MA, Li L, Bell EF, et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2015;372:1801-1811.
11. Gallagher K, Martin J, Keller M, Marlow N. European variation in decision-making and parental involvement during preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F245-F249.
12. Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F181-F188.
13. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among Periviable infants. *N Engl J Med.* 2017;376:617-628.
14. Mehler K, Oberthuer A, Keller T, et al. Survival among infants born at 22 or 23 weeks' gestation following active prenatal and postnatal care. *JAMA Pediatr.* 2016;170:671-677.
15. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2013;132:62-71.
16. Backes CH, Rivera BK, Pavlek L, et al. Proactive neonatal treatment at 22 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224:158-174.
17. Tonismae TR, Tucker Edmonds B, Bhamidipalli SS, et al. Intention to treat: obstetrical management at the threshold of viability. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100096. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100096
18. Serenius F, Sjörs G, Blennow M, et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr.* 2014;103(1):27-37.
19. Zeballos Sarrato G, Salguero García E, Aguayo Maldonado J, Gómez Robles C, Thió Lluçh M, Iriondo SM. Changes in the international recommendations on neonatal stabilisation and resuscitation (2015). *An Pediatr (Barc).* 2017;86(51):e1-51.e9. doi:10.1016/j.anpedi.2016.08.007
20. San Feliciano L, Moro M, Figueras J, et al. The Spanish Neonatal Network SEN1500: updated information. *Pediatr Med.* 2022. doi:10.21037/pm-21-109
21. Schaffer AL, Dobbins TA, Pearson SA. Interrupted time series analysis using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models: a guide for evaluating large-scale health interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21(1):58. doi:10.1186/s12874-021-01235-8
22. de Obstetricia, Española. Antenatal corticosteroids to accelerate fetal maturation (Updated July 2012). Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal (Actualizado julio 2012). *Obstet Gynecol Prog J.* 2012;55:465-478.
23. Battarbee AN, Ros ST, Esplin MS, et al. Optimal timing of antenatal corticosteroid administration and preterm neonatal and early childhood outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(1):100077. doi:10.1016/j.ajogmf.2019.100077
24. Zeballos Sarrato G, Avila-Alvarez A, Escrig Fernández R, et al. en representación del Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (GRN-SENeo). Spanish guide for neonatal stabilization and resuscitation 2021: analysis, adaptation and consensus on international recommendations. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022;96(145):e1-145.e9. doi:10.1016/j.anpedi.2021.06.003
25. Guinsburg R, Branco De Almeida MF, dos Santos Rodrigues Sadeck L, et al. Proactive management of extreme prematurity: disagreement between obstetricians and neonatologists. *J Perinatol.* 2012;32:913-919.
26. Chen X, Lu T, Gould J, et al. Active treatment of infants born at 22-25 weeks of gestation in California, 2011-2018. *J Pediatr.* 2022;249:67-74.
27. Shah PS, Lui K, Sjörs G, et al. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: an international comparison. *J Pediatr.* 2016;177:144-152.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2016.04.083
28. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009;301(21):2225-2233.
29. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 writing group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):230-238. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):323.
30. Corchia C, Ferrante P, Da Frè M, et al. Cause-specific mortality of very preterm infants and antenatal events. *J Pediatr.* 2013;162(6):1125-1132.e11324. doi:10.1016/j.jpeds.2012.11.093

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Porta R, García-Muñoz Rodrigo F, Avila-Alvarez A, Ventura PS, Izquierdo Renau M, Ginovart G, et al. the SEN1500 Network of the Spanish Society of Neonatology, SpainActive approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain. *Acta Paediatr.* 2022;00:1-7. <https://doi.org/10.1111/apa.16625>

Porta R, Ventura PS, Ginovart G, García-Muñoz F, Avila-Alvarez A, Izquierdo M. **Changes in perinatal management and outcomes in infants born at 23 weeks of gestational age during the last decade in Spain.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10296-10304. doi:10.1080/14767058.2022.2122801



SCAN ME

RESEARCH ARTICLE



Changes in perinatal management and outcomes in infants born at 23 weeks of gestational age during the last decade in Spain

Roser Porta^a, Paula Sol Ventura^b, Gemma Ginovart^a, Fermín García-Muñoz^c, Alejandro Ávila-Alvarez^d, Montserrat Izquierdo^e and the SEN1500 Network of the Spanish Society of Neonatology*

Neonatology Unit, Paediatric Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; Division of Neonatology, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno-Infantil, Las Palmas, Spain; Division of Neonatology, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, A Coruña, Spain; Division of Neonatology, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Introduction: The 2021-updated guidelines of the Spanish Society of Neonatology Guidelines have moved the zone of parental discretion to 23 + 0–23 + 6 weeks. The objective of this study was to describe the changes in perinatal management at this gestational age along the last decade and to determine if a more active perinatal management has contributed to improved outcomes.

Methods: Retrospective analysis of prospectively collected data from the 23-week infants included in the Spanish SEN 1500 neonatal network during the period 2010–2019. The main study outcomes were survival at discharge and survival without major morbidity of actively managed infants. Two periods were compared: 2010–2014 (Period 1) and 2015–2019 (Period 2). NICUs were classified into low activity NICUs (less than 50 admissions of very low birth weight infants per year) and high activity NICUs (50 or more admissions)

Results: A total of 381 infants were included, 182 in Period 1 and 199 in Period 2. In Period 2 an increase in the use of intrapartum magnesium sulfate (21.5% vs 39.9%, *p* .002), antenatal steroids (56.6% vs 69.3%, *p* .011) and active neonatal approach in delivery room (76.9% vs 86.9%, *p* .011) were observed.

Results: The clinical outcomes of the actively managed 313 infants were similar in both periods, except for less arterial hypotension in Period 2. Survival was 27.1% in Period 1 and 25% in Period 2 (*p* .068) and survival without major morbidity was 2.1% and 2.3% respectively (*p* .914). No difference was found between low and high activity NICUs.



Conclusion: A change to a more active intention to treat infants born at 23 weeks is taking place in Spain. But the survival rate of the actively-managed infants has remained stable around


ARTICLE HISTORY

Received 21 March 2022
Revised 1 July 2022
Accepted 13 July 2022

KEYWORDS

Extreme prematurity; limit of viability; perinatal care; mortality; morbidity; 23 weeks; NICU activity

CONTACT Roser Porta  roserporta1966@gmail.com  Neonatology Unit, Paediatric Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2122801>

*SEN1500 Network of the Spanish Society of Neonatology. List of hospitals and investigators: H. Germans Trias i Pujol (Gemma Ginovart); H. Clínic de Barcelona (Josep Figueras); H.U. Basurto (Alberto Pérez); H.G. de Castellón (Ramon Aguilera); H.U. de San Cecilio (Ana María Campos); H. de Leon (Sandra Terroba); H. Carlos Haya (Tomás Sánchez-Tamayo); H.I. La Paz (M. Dolores Elorza); H. Clínic San Carlos (Araceli Corredera); H. Central de Asturias (Belén Fernández); Complejo Hospitalario Pontevedra (Pilar Adelaida Crespo); H. Universitario Marques de Valdecilla (M. Isabel de Las Cuevas); H. Donostia (Miguel Ángel Cortajarena); H.U.I. Virgen del Rocío (Carmen Macías); H.U. de Canarias (Pedro Fuster); H. Miguel Servet (Segundo Rite); H.C.U. Lozano Blesa (M. Purificación Ventura); H.U. La Fe (M. Isabel Izquierdo); H. Virgen de La Salud (Ana Belén Escobar); H.C.U. de Santiago (M. Luz Couce); H.U. Salamanca (Elena Pilar Gutierrez); H.G.U. Gregorio Marañón (Dorotea Blanco); H. San Pedro de Logroño (M. Yolanda Ruiz); H.U.M.I. Las Palmas (Lourdes Urquía); H. de Cabuënes (Rafael García); H.U. Reina Sofia (M. Pilar Jaraba); H.U. de Burgos (Cristina de Frutos); Scias-H. Barcelona (Silvia Martínez-Nadal); H. San Joan de Deu (Martin Iriondo); H. de Cruces (Amaya Rodríguez); H.G.U. de Alicante (María González); H. Virgen de Las Nieves (María Fernanda Moreno); Corporació Parc Taulí (Joan Badia); H.U. Rio Hortega (M. Mar Montejo); H. Txagorritxu (Aintzane Euba); H. Joan XXIII (Mar Albujar); H. de Getafe (Irene Cuadrado); Institut Dexeus (Paula Serrano); Complejo Hospitalario Albacete (Andres Martinez); H. de La Santa Creu I Sant Pau (Eliensda Moliner); H. San Pedro de Alcántara Cáceres (Elena María Márquez); H. Severo Ochoa (María Arroyas); Hospital Alvaro Quinceiro-Area Sanatoria de Vigo (María Suárez); H. Virgen de La Concha-Complejo Asistencial de Zamora (Victor Manuel Marugán); H. de Jerez (María Victoria Ramos); H. Montepíncipe (Gerardo Romera); H. de Elche (Carolina Vizcaino); H. Juan Ramón Jiménez (David Mora); H. Valme de Sevilla (Laura Acosta); H.U. Arnau de Vilanova de Lleida (Eduard Soler); H. Virgen de La Macarena de Sevilla (Mercedes Granero); H.C.U. de Valencia (Dr. Javier Estañ); H.G.U. de Ciudad Real (Miguel Angel García); H. de La Zarzuela (Luisa López); H. U. de Girona Dr. Josep Trueta (Alberto Trujillo); H. de Granollers (Israel Anquela); H. Puerta del Mar (Almudena Alonso); H. 12 de Octubre (Carmen Rosa Pallás); H.U. Nuestra Señora de Candelaria (Sabina Romero); H. Puerta de Hierro (Carmen González); H.U. Santa Lucia de Cartagena (Jose María Lloreda); H. Fuenlabrada (Laura Domingo); H.G. de Catalunya (Laura Castells); H. Virgen del Camino de Pamplona (Concepción Goñi); Clínica Corachán (M. Dolores Muro); Hospital Quirón Sagrado Corazón (Elena García); Hospital del Bierzo (Teresa Prada); Hospital Madrid-Torrelodones (Isabel Llana); Hospital Universitario Quiron Madrid (Manuela López); Hospital Parque San Antonio Malaga (María González); Hospital Quiron Malaga (Manuel Baca); Hospital Punta de Europa de Algeciras (Paula Martin-Mora); Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (Alicia Sardina); Hospital de Badajoz (Emilia María Martínez); Hospital General La Mancha Centro (David Lozano); Hospital Universitario Infanta Elena (Lorena Patricia Peña); Hospital Universitario Son Llatzer (Ana Filgueira); Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca (Ana Martínez)

© 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

25–30% during the study period. A multidisciplinary effort is needed to improve outcomes in this population.

Introduction

Infants born between 22 + 0 and 25 + 6 weeks of gestational age (GA) are considered to be born at the limit of viability [1]. Despite significant improvements in neonatal care, the management of these tiny babies remains a major challenge for the field of contemporary neonatology.

Overall survival in this population has been shown to improve in recent years in some large nationwide cohorts [2,3] but not in others [4]. This variability in reported outcomes is even higher in regard to exploring long-term outcomes, due in part to methodological issues such as local resuscitation guidelines or a baseline population included for calculations that consider all births, live births or infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) [5,6].

Medical attitudes toward babies born at lower gestational ages (22–23 weeks) vary considerably among countries [7,8], even between centers in the same country [9]. In the last 5 years, most of the leading scientific societies have updated their guidelines regarding the management of babies born at the limit of viability [1,10–14]. Apart from grading the risk by GA, most of the guidelines consider other factors, such as sex, multiplicity, estimated birth weight, antenatal steroid use, or place of birth, to provide prenatal counseling to families and to guide perinatal management. Countries such as Japan, the United Kingdom, the United States of America, Australia and Sweden consider offering resuscitation at 22 weeks if a family agrees after multidisciplinary counseling [1,10–12,15].

Previous recommendations regarding support at the limit of viability in Spain were published in 2017 [16]. Active care was recommended for babies born at 25 + 0 weeks and comfort care for those born before 23 weeks, leaving babies born between 23 + 0 and 24 + 6 weeks in the “grey zone,” where decisions were made after considering risk factors and parental wishes. In a survey published in 2015 [17], the number of tertiary centers in Spain that offered proactive care to babies born at 23 weeks increased from 30% to 50% between 2007 and 2012. The survival rates of babies born before 26 weeks reported in 2010 were 19.9% for babies born at 23 weeks, 35.9% for those born at 24 weeks and 59.7% for those born at 25 weeks in the national database (SEN1500) [18].

The Spanish Society of Neonatology has recently reconsidered its previous position suggesting an active

approach for babies born at 24 + 0 weeks, leaving to parents to decide which approach to follow for infants born between 23 + 0 and 23 + 6 weeks [19], but there is a lack of contemporaneous data on how the management of infants born at 23 weeks of GA has evolved in the last years.

Therefore, we planned to describe changes in the perinatal management and short-term outcomes of babies born at 23 weeks in Spain during the decade 2010–2019. We hypothesized that a more active perinatal management would contribute to increased patient survival. As a secondary goal, we planned to explore the relationship between the number of admissions in the NICUs and the outcomes of these infants.

Patients and methods

This was a retrospective analysis of prospectively collected data from a cohort of infants born at 23 weeks' GA in the Spanish SEN1500 neonatal network. The SEN1500 database prospectively collects maternal and neonatal data of live-born infants with a birthweight ≤ 1500 g who were born in and/or admitted to more than 60 collaborating centers within the first 28 days of life [20].

For the present study, data corresponding to all live-born infants born at 23 weeks' gestation included in the database in the period 2010–2019 were retrieved. Infants with major congenital anomalies were excluded.

The main study outcomes were the survival at discharge and survival without major morbidity of the infants who were actively managed. Major morbidity was defined as the presence of any of the following diagnoses: moderate-severe bronchopulmonary dysplasia (BDP), defined as the need for supplemental oxygen therapy or positive pressure ventilation at 36 weeks of postmenstrual age (PMA) [21]; necrotizing enterocolitis (NEC) requiring surgery; grade 3–4 intraventricular hemorrhage (IVH) according to the Papile criteria [22]; periventricular leukomalacia (PVL), defined as the presence of changes in periventricular white matter detected by ultrasound 3 weeks after birth; or grade 3–4 retinopathy of prematurity (ROP) according to the ROP International Classification [23].

For the study, analyses of the demographic characteristics and perinatal interventions of all live-born infants

were included. Active management was defined as any degree of neonatal resuscitation in the delivery room (DR): bag-mask or positive pressure ventilation, intubation, chest compressions and adrenaline administration.

GA at birth was estimated in weeks and days, which was based on the last menstrual date and ultrasound calculation.

Other clinical outcomes included as secondary variables were the administration of exogenous surfactant and the use of mechanical ventilation or inhaled nitric oxide, postnatal steroid use, medical or surgical treatment for patent ductus arteriosus, hypotension, inotropic drug infusion and late onset infection.

To describe differences in management throughout the last decade, two study periods were compared: 2010–2014 (Period 1) and 2015–2019 (Period 2). NICUs were classified according to the number of admissions of very low birth weight (VLBW) infants per year: low-activity NICUs (less than 50 admissions) and high-activity NICUs (50 or more admissions)

The Ethics and Investigation Committee of the *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* approved the study (PI_21-051.). The data collection in the SEN1500 database is anonymous and was done according to the data protection law regulations, and this collection had been previously approved by the Ethics and Investigation Committees of the collaborating centers.

Data analysis

Data are expressed as the mean and standard deviation (SD) for continuous variables or as numbers and percentages for categorical variables. The normality of distribution and equality of variances were evaluated through the Kolmogorov–Smirnov test and Levene's test, respectively. Student's *t*-test, according to the size and characteristics of the variables, was used to compare independent continuous variables. A Pearson chi-square test was used to compare categorical variables between groups. The Statistical Package for Social Science SPSS version 23.0 was used to perform all the statistical analyses, with statistical significance established at $p < .05$.

Results

During the study period, 392 infants born at a GA of 23 weeks were included in the database. Four patients (1%) were excluded because of major congenital malformations, and 7 (1.8%) were excluded because of incomplete or missing data (Figure 1). A total of 381

infants were included in the study for analysis: 182 in Period 1 and 199 in Period 2.

Table 1 shows the characteristics of the population. The birthweight, GA, sex distribution and multiples birth rate were similar in both periods, as were the maternal conditions (ethnicity, hypertensive disorders and chorioamnionitis). In Period 2, the use of intrapartum magnesium sulfate and antenatal steroids was significantly higher. The practice of antenatal consultation with a neonatologist was more frequent in the second period.

The results of the DR management of these infants are shown in Table 2. All kinds of active approaches were higher in Period 2, as evidenced by the increase in the different interventions performed for these infants except for the use of adrenaline, which remained similar. The administration of surfactant in the DRs increased from 16.3% in Period 1 to 24.6% in Period 2 ($p .046$). The mortality of live-born infants in the DRs decreased in the 2nd period (Table 2).

The outcomes of the 313 infants who received an active approach after birth were subsequently analyzed. There were no differences between the two periods in the sex distribution, days of GA, birthweight, multiple gestation or maternal ethnicity, hypertensive disorders or chorioamnionitis. The administration of antenatal steroids, the administration of intrapartum antibiotics and the practice of cesarean section showed a similar incidence in both periods. The only significant differences were found in the frequency of antenatal consultations with a

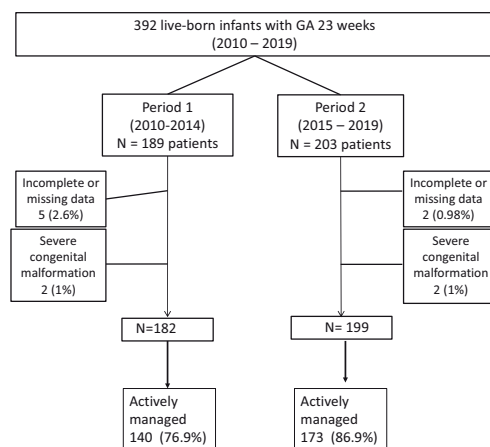


Figure 1. Distribution of included and excluded patients. Flow diagram describing the number of live-born preterm infants of 23 weeks' GA in two periods: 2010–2014 (Period 1) and 2015–2019 (Period 2) and the number of those who were actively managed.

Table 1. Basic Population characteristics.

	1st period (2010–2014) N = 182	2nd period (2015–019) N = 199	p
Birth weight (grams)	595.8 ± 79.9	582.3 ± 86.6	.114
Gestational age, days	164.5 (1.9)	164.5 (2.1)	.940
Male sex	100/182 (54.9)	111/199 (55.8)	.870
Multiple birth	60/182 (33)	62/199 (31.2)	.705
ART ¹	33/160 (20.6)	49/193 (25.4)	.291
Inborn	170/182 (93.4)	194/199 (97.5)	.054
Antenatal consultation	76/149 (51)	101/156 (64.7)	.015
Caucasian mothers	140/167 (83.8)	166/195 (85.1)	.919
Chorioamnionitis	82/164 (50)	92/185 (49.7)	.960
Maternal hypertensive disorders	5/161 (3.1)	12/187 (6.4)	.153
Magnesium sulfate	20/93 (21.5)	71/178 (39.9)	.002
Antenatal steroids			
Any dose	103/182 (56.6)	138/199 (69.3)	.011
Complete course	39/182 (21.4)	63/199 (31.7)	.024
Intrapartum antibiotics	109/158 (69)	125/191 (65.4)	.483
Cesarean section	19/182 (10.4)	33/199 (16.6)	.081

Values are numbers (%) or the mean ± standard deviation. Abbreviations: ¹ART: assisted reproductive technology.

Table 2. Delivery room management of live-born infants.

	1st period (2010–2014) n = 182	2nd period (2015–2019) n = 199	p
Active approach	140/182 (76.9)	173/199 (86.9)	.011
Oxygen	125/182 (68.7)	165/198 (83.3)	.001
Mask positive-pressure ventilation	133/182 (73.1)	170/199 (85.4)	.003
nCPAP	8/179 (4.5)	26/197 (13.2)	.003
Endotracheal intubation	127/182 (69.8)	160/199 (80.4)	.016
Chest compressions	10/181 (5.5)	25/199 (12.6)	.018
Adrenaline	11/181 (6.1)	20/199 (10.1)	.158
Surfactant in delivery room	29/178 (16.3)	49/199 (24.6)	.046
Death in delivery room	43/182 (23.6)	23/199 (11.6)	.002

Values are numbers (%). Abbreviations: nCPAP, nasal continuous positive airway pressure.

neonatologist, which increased in the second period (42.7% to 64.2%, $p = .001$) and the use of magnesium sulfate (28.6% to 44.2%, $p = .027$) (see [Supplementary Table 1s](#)).

The type of management in the DRs for this group of infants was similar in both periods, except for the higher use of nCPAP as the first option in DRs in Period 2, which increased from 5.8% to 15% ($p = .026$), the frequency of supplemental oxygen administration and the use of chest compressions, which were both more frequent in Period 2 (see [Supplementary Table 2s](#)).

The clinical outcomes of the 313 infants who received active management in the DRs during admission are summarized in [Table 3](#). Most of the outcomes were similar in both periods, except for the less frequent diagnosis of arterial hypotension and inotropic drug use in Period 2. The incidence of late onset sepsis did not change, but a significant decrease in sepsis caused by coagulase-negative staphylococcus (CONS) and fungal sepsis was observed in Period 2. No differences were seen in the need for oxygen at 36 weeks of PMA, which almost three-quarters of the population reached in both periods, although a nonsignificant trend for a lower need for invasive mechanical

ventilation at 36 weeks of PMA was found in Period 2 (see [Table 3](#)).

Survival at discharge was 27.1% in Period 1 and 25% in Period 2 ($p = .068$), and survival without major morbidity was 2.1% and 2.3%, respectively ($p = .914$). When analyzing survival rates regarding the activity levels of the NICUs, we could not find any difference between low- and high-activity NICUs during the whole study period ([Figure 2\(a,b\)](#)).

Discussion

This study reports the outcomes of infants born at 23 weeks during the last decade in Spain using the SEN1500 nationwide database from the Spanish Society of Neonatology. Although survival rates have not improved during the last decade and remain low, a global attitude toward a more proactive approach at this GA was shown.

In recent years, more mothers have received antenatal steroids and magnesium sulfate, more cesarean sections have been performed, and more pregnant women have been transferred to tertiary centers. This more proactive management may have led to a reduction of more than half in DR deaths. These changes

Table 3. Infants with active management: morbidity outcomes (N = 313).

	1st period (2010–2014) n = 140	2nd period (2015–2019) n = 173	p
Invasive mechanical ventilation	130/140 (92.9)	149/173 (86.1)	.057
HFOV	73/139 (52.5)	91/173 (52.6)	.988
Surfactant	126/140 (90)	158/173 (91.3)	.687
iNO	20/131 (15.3)	33/168 (19.6)	.326
Postnatal steroids	22/139 (15.8)	26/173 (15.0)	.846
Medical treatment for PDA	62/134 (46.3)	71/173 (41.0)	.359
PDA surgical ligation	30/139 (21.6)	21/173 (12.1)	.025
Arterial hypotension	104/132 (78.8)	112/167 (67.1)	.025
Inotropes	98/131 (74.8)	98/169 (58.0)	.002
NEC	21/140 (15)	24/171 (14.0)	.810
NEC surgery	18/139 (12.9)	16/172 (9.3)	.305
Isolated gastrointestinal perforation	8/136 (5.9)	6/169 (3.6)	.333
Late onset sepsis	61/139 (43.9)	63/172 (36.6)	.194
CONS sepsis	41/129 (31.8)	27/166 (16.3)	.002
Fungal sepsis	16/127 (12.6)	8/167 (4.8)	.015
Grade III–IV IVH	50/120 (41.7)	49/138 (35.5)	.310
Periventricular leucomalacia	11/126 (8.7)	11/146 (7.5)	.824
ROP grade III or higher ^a	14/40 (35)	13/45 (28.9)	.546
Laser treatment for ROP (%)	17/140 (12.1)	11/173 (6.4)	.075
Oxygen at 36 wb	29/38 (76.3)	33/45 (73.3)	.756
High flow nasal cannula at 36 wb	6/26 (23.1)	11/38 (28.9)	.602
nCPAP at 36 wb	4/36 (15.4)	9/39 (23.1)	.448
nIPPV at 36 wb	0/29 (0)	5/40 (12.5)	.092
Mechanical ventilation at 36 wb	4/27 (14.8)	1/39 (2.6)	.150
Supplemental oxygen at discharge for survivors	11/38 (28.9)	18/44 (40.9)	.259

Values are the number of cases/population (%). Abbreviations: nCPAP: nasal continuous airway pressure, HFOV: high frequency oscillatory ventilation, iNO: inhaled nitric oxide, PDA: patent ductus arteriosus, NEC: necrotizing enterocolitis, CONS: coagulase negative staphylococcus, IVH: intraventricular hemorrhage, ROP: retinopathy of prematurity.

^aDenominator is the number of patients with eye examinations performed in each period.

^bDenominator is the number of patients alive at 36 weeks postmenstrual age.

confirm the results of the survey conducted in Spanish NICUs from 2007–2012 [17], where the percentage of centers that offered resuscitation to infants born at 23 weeks increased from 30% to 50%. Following this trend, nearly 90% of live-born infants at 23 weeks' GA are now actively managed.

The EPI-SEN study [18], published in 2015, was the first report in Spain that focused on the evolution of perinatal attitudes in the population of infants born at the limits of viability. The EPI-SEN study compared neonatal mortality and morbidity of infants born at 22–26 weeks between two periods (2002–2006 and 2007–2011). A significant trend toward a more active perinatal proactive approach in the second period was observed. If we compare the data from the second period of the EPI-SEN study with the data obtained in the present study, we can see an increase in the administration of surfactant and intubation in the DRs for infants born at 23 weeks.

According to our results, the intensity of the so-called active management in DRs for infants born at 23 weeks has changed throughout the last decade. In the first period, nCPAP was used for 4.5% of the infants, and 69.8% were intubated. Noninvasive respiratory support as a first approach was an uncommon practice in this population ten years ago. In the second period, more infants were intubated, but the

use of nCPAP was three times higher. For responders for initial rescue maneuvers with intermittent bag-mask positive pressure, nCPAP is increasingly used as an alternative to elective intubation. This could be explained by a better condition of infants at birth and a change in the policies of resuscitation in DRs. The Spanish guidelines recommend initial support with nCPAP rather than intubation in infants born under 30 weeks' GA in good condition (regular breathing and a heart rate >100 bpm) [19]. Moreover, a recent increase has been shown in the use of noninvasive respiratory support in very preterm infants [4]. The good results obtained in centers with wide clinical experience using a gentler approach in DRs are probably influencing the change in these practices in Spain [24].

In this evolution to a more active approach, some discordance between the attitudes of the obstetrical and neonatal teams was observed. The provision of antenatal steroids remains lower than the rate of active management in DRs. Not only the lower rate of complete courses, which could be attributed to a short latency period between the admission of a mother and delivery but also the lower rate of partial courses that are perhaps more representative of the obstetrical intention to treat than complete courses. Several studies have published similar findings [25,26]

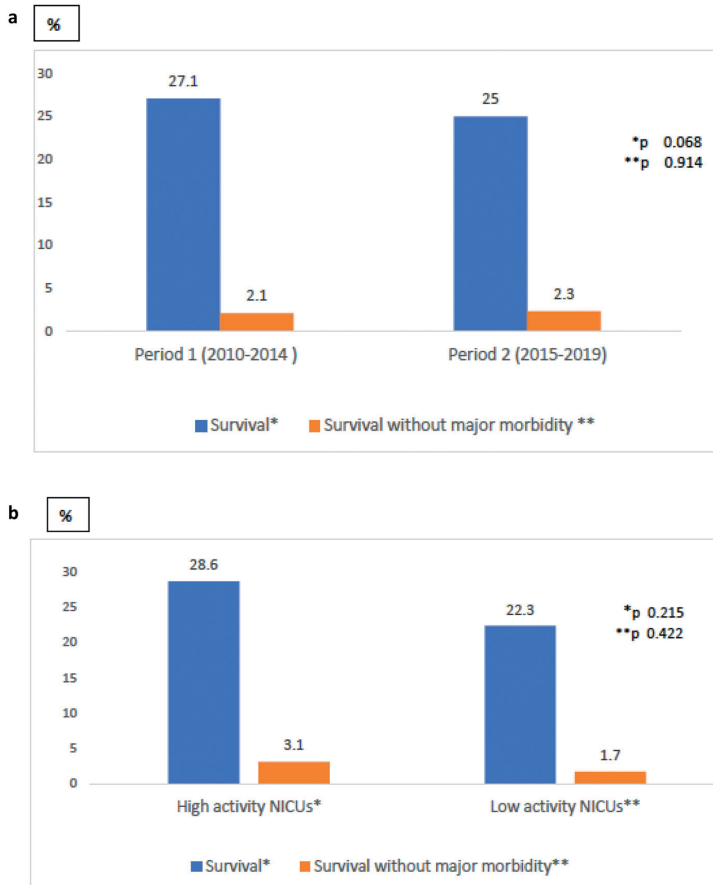


Figure 2. (a) Survival at discharge and survival without major morbidity (%) in infants with active management. (b) Survival at discharge and survival without major morbidity (%) according to NICU activity level.

and advocate for an obstetrical-neonatal planned bundle of actions that have demonstrated a positive impact on survival. However, this benefit is not supported by strong and good quality evidence. Most of the large, randomized trials of antenatal steroids have included a small number of infants born at a GA of 22–23 weeks, and the demonstration of the benefits of antenatal steroids at this GA comes from observational and retrospective studies [27–29]. Data from the NICHD obtained in 2006–2011, including that of 1119 infants born at 23 weeks [26], demonstrated an increase in infant survival by 7.1% and an increase in survival without severe impairment by 6.4% in resuscitated infants. Of the 532 infants who were actively resuscitated, 30.7% did not receive antenatal steroids, and the rate was higher if they were born between 23+0 and 23+4 weeks' GA. In our population of

infants who were actively managed, 33% in the first period and 25% in the second period did not receive antenatal steroids. This can be considered a missed opportunity and a perpetuation of the so-called self-fulfilling prophecy. A large multicentre prospective cohort American study that included almost 120,000 preterm infants, of which 1200 were born at 23 weeks' GA [30], concluded that a greater association of antenatal steroid exposure with a lower mortality was found in this group of infants (NNT 6 at 23 weeks' GA vs. 798 at 34 weeks' GA).

The rate of cesarean sections remained low throughout the study period. The role of this intervention in the bundle of actions that have been demonstrated to improve survival of infants at an extremely low GA is not clearly supported, and its impact seems to be low, mainly in singleton pregnancies. Cesarean

section does not seem to add an extra benefit to the combined use of antenatal corticosteroids, maternal antibiotics, and magnesium sulfate [25]. A recent paper published by a group of clinicians and researchers from centers providing intensive care for infants born at 22–23 weeks' GA recommends that decisions about antenatal corticosteroids and cesarean section must be considered separately [29].

This more active perinatal attitude and willingness to treat infants born at 23 weeks may lead to fewer deaths in DR. Then, a better clinical condition of infants admitted to the NICU should be expected, as other authors have shown [31,32]. Our results partially confirm this. The significant improvements in clinical conditions between the periods were not in the respiratory condition (same rate of mechanical ventilation and BPD) but in the haemodynamic condition. The lower rate of arterial hypotension and the lower use of inotropes in the second period could be explained by the more frequent use of antenatal steroids, whose impact on arterial blood pressure at birth has been demonstrated [33], and more accurate diagnoses of arterial hypotension leading to less aggressive treatments [33,34].

Despite the improvements in antenatal and DR management and the lower rates of hospital-acquired infections, the rates of survival at discharge and survival without major morbidity have not improved as expected. Only 1 in 4 infants born at 23 weeks and actively managed in Spain survive, and the probability of survival has remained intact in the last decade. This represents an improvement when compared to the previous decade when the survival rate was 19.9% [18], but Spain remains in a lower position in studies based on international comparisons [35] and far from the results obtained in centers with extensive experience [15,32,36].

Our study failed to show significant differences in the main outcomes related to the level of activity of the NICUs. Some previous studies have demonstrated the influence of centers' rates of active treatment on survival, which can account for 78% of the variation among centers [37,38].

A recent publication from the international collaborative group iNEO [39] describes a high intercentre variability in Spain and Switzerland, compared to other countries, in the reported outcomes of survival and mortality-free survival in the period 2007–2016. This is a question that needs a deeper analysis related not only to the rates of each center's performance but also to the philosophy of care of each individual center.

The recently reviewed Spanish guide for neonatal stabilization and resuscitation 2021 [19] reflects the trend

shown in this study, moving the recommendations for active perinatal care to an earlier GA. For infants born at 23 weeks' GA a shared decision-making process is recommended for deciding between an active neonatal approach or palliative care. The administration of antenatal corticosteroids is strongly recommended, as well as the transfer of a pregnant mother to a tertiary center from 22 weeks onwards to receive antenatal care and counseling.

There are limitations to our study. The population included in the cohort was small; since the SEN1500 database includes 80% of infants born with a birth-weight under 1000 g in Spain, we can assume that we are probably missing data from some infants born at 23 weeks.

Conclusions

The active care of infants born at 23 weeks of gestation in Spain has increased during the last decade, as a higher rate of obstetrical care, intrauterine transfer, and DR interventions have been shown. Although some improvement has been found in some aspects of clinical results, the survival rate of actively managed infants remained stable at approximately 25–30% during the study period. The perinatal and neonatal care of these very immature infants is one of the biggest challenges faced by obstetricians and neonatologists. Medical research, health care provider education and facility resources are needed to improve outcomes in this population. Parents need our best comprehensive support not only from a scientific point of view in terms of prognosis but also to a more social and cultural extent to be able to decide what is best for their infant in these scenarios.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge all the investigators of the SEN 1500 Network and the Spanish Society of Neonatology for the assistance provided.

Disclosure statement


No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

The authors would like to acknowledge to the Fundació Institut Investigació en Ciències de la Salut GTIP for the support for the English editing service.

References

- [1] American Academy of Obstetrics and Gynecology. Obstetric care consensus: periviable birth. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e187–e199.
- [2] Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med.* 2017;376(7):617–628.
- [3] Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, et al. Survival of infants born at periviable gestational age. *Clin Perinatol.* 2017;44(2):287–303.
- [4] Avila-Alvarez A, Zozaya C, Pértega-Díaz S, et al. Temporal trends in respiratory care and bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants over a 10-year period in Spain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(2):143–149.
- [5] Zeballos-Sarrato S, Villar-Castro S, Zeballos-Sarrato G, et al. Survival estimations at the limit of viability. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(22):3660–3664.
- [6] Torchin H, Morgan A, Ancel J-Y. International comparison of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(3):101109.
- [7] Wilkinson D, Verhagen E, Johansson S. Thresholds for resuscitation of extremely preterm infants in the UK, Sweden and Netherlands. *Pediatrics.* 2018;142(Suppl 1):S574–S584.
- [8] Morgan A, Zeitlin J, Källen K, et al. Birth outcomes between 22 and 26 weeks' gestation in national population-based cohorts from Sweden, England and France. *Acta Paediatr.* 2022;111(1):59–75.
- [9] Arzuaga B, Meadow W. National variability in neonatal resuscitation practices at the limit of viability. *Am J Perinatol.* 2014;31(6):521–528.
- [10] British Association of Perinatal Medicine. Perinatal management of extreme preterm birth before 27 weeks of gestation. A framework for practice. 2019. <https://www.bapm.org/resources/80-perinatal-management-of-extreme-preterm-birth-before-27-weeks-of-gestation-2019>.
- [11] Domellöf M, Jonsson B. The Swedish approach to management of extreme prematurity at the borderline of viability: a historical and ethical perspective. *Pediatrics.* 2018;142(Supplement_1):e20180478C–e201805538.
- [12] Extreme prematurity guideline. Safer Care Victoria. 2020. Available from: <https://www.bettersafecare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/extreme-prematurity>.
- [13] Ancel PY, Breart G, Bruel H, et al. Propositions sur la prise en charge en cas d'extrême prématurité- Le groupe de travail "Extrême Prématurité" pour la SFMP, le CNGOF et la SFN. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 2020;48(12):850–857.
- [14] Ladhani NNN, Chari RS, Dunn MS, et al. SOGC clinical practice guideline: no. 347-obstetric management at borderline viability. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(9):781–791.
- [15] Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, et al. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2013;132(1):62–71.
- [16] Zeballos Sarrato G, Salguero García E, Aguayo Maldonado J, et al. Adaptación de las recomendaciones internacionales en estabilización y reanimación neonatal 2015. *An Pediatr.* 2017;86(1):51.e1–9–51.e9.
- [17] Izquierdo M, Iriondo M, Ruiz C, et al. Survey of neonatal resuscitation practices showed post training improvements but need to reinforce preterm management, monitoring and adrenaline use. *Acta Paediatr.* 2017;106(6):897–903.
- [18] García-Muñoz Rodrigo F, Díez Rencino L, García-Alix Pérez A, et al. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: the EPI-SEN study. *Neonatology.* 2015;107(2):120–129.
- [19] Zeballos Sarrato G, Avila-Alvarez A, Escrig Fernández R, et al. Análisis, adaptación y consenso sobre las recomendaciones internacionales [Spanish guide for neonatal stabilization and resuscitation 2021: Analysis, adaptation and consensus on international recommendations]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;96(2):145.e1–145.e9.
- [20] Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras AJ, et al. Diseño y Desarrollo del registro de niños de menos de 1500g al nacer en España. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(2):181–188.
- [21] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723–1729.
- [22] Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500g. *J Pediatr.* 1978;92(4):529–534.
- [23] Garmer A. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1984;74(1):127–133.
- [24] Mehler K, Grimme J, Abele J, et al. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatr.* 2012;101(12):1232–1239.
- [25] Tonismae TR, Tucker Edmonds B, Bhamidipalli SS, et al. Intention to treat: obstetrical management at the threshold of viability. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May;2(2):100096.
- [26] Rysavy MA, Bell EF, Iams JD, et al. Discordance in antenatal corticosteroid use and resuscitation following extremely preterm birth. *J Pediatr.* 2019 May;208:156–162.e5.
- [27] Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr.* 2011;159(1):110–114.e1.
- [28] Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal corticosteroid therapy before 24 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):715–725.
- [29] Rysavy MA, Mehler K, Oberthür A, et al. An immature science: intensive care for infants born at ≤ 23 weeks of gestation. *J Pediatr.* 2021;233:16–25.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2021.03.006.
- [30] Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, et al. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ.* 2017;356:j1039.
- [31] Söderström F, Normann E, Jonsson M, et al. Outcomes of a uniformly active approach to infants

10304  R. PORTA ET AL.

- born at 22-24 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(4):413–417.
- [32] Watkins PL, Dagle JM, Bell EF, et al. Outcomes at 18 to 22 months of corrected age for infants born at 22 to 25 weeks of gestation in a center practicing active management. *J Pediatr.* 2020;217:52–58.e1.
- [33] Dempsey EM. Challenges in treating low blood pressure in preterm infants. *Children.* 2015;2(2):272–288.
- [34] Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94(4):F241–F244.
- [35] Shah PS, Lui K, Sjörs G, et al. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: an international comparison. *J Pediatr.* 2016 Oct;177:144–152.e6.
- [36] Mehler K, Oberthuer A, Keller T, et al. Survival among infants born at 22 or 23 weeks' gestation following active prenatal and postnatal care. *JAMA Pediatr.* 2016;170(7):671–677. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2020; 174(9):913.
- [37] Rysavy MA, Li L, Bell EF, et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1801–1811. Erratum in: *N Engl J Med.* 372(25):2469.
- [38] Adams M, Berger TM, Borradori-Tolsa C, et al. Association between perinatal interventional activity and 2-year outcome of Swiss extremely preterm born infants: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(3):e024560.
- [39] Lui K, Vento M, Modi N, et al. Inter-center variability in neonatal outcomes of preterm infants: a longitudinal evaluation of 298 neonatal units in 11 countries. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021;26(1):101196.

Verd S, Porta R, Ginovart G, Avila-Alvarez A, García-Muñoz Rodrigo F, Izquierdo Renau M, Ventura PS. **Human milk feeding is associated with decreased incidence of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants.** *Children (Basel)*. 2023;10(7):1267. Published 202



Article

Human Milk Feeding Is Associated with Decreased Incidence of Moderate-Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants

Sergio Verd ¹ , Roser Porta ^{2,*} , Gemma Ginovart ², Alejandro Avila-Alvarez ³, Fermín García-Muñoz Rodrigo ⁴ , Montserrat Izquierdo Renau ⁵ and Paula Sol Ventura ² 

- ¹ Department of Pediatric Care Primary Unit, La Vileta Surgery, Health Sciences Research Institute (IUNICS), Balearic University, 07122 Palma, Spain; drsverd@gmail.com
- ² Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain; gginovartgaliana@gmail.com (G.G.); paulasolventura@hotmail.com (P.S.V.)
- ³ Division of Neonatology, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, 15006 A Coruña, Spain; alejandro.avila.neonatalogia@gmail.com
- ⁴ Division of Neonatology, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, 35016 Las Palmas, Spain; fgarciamu@gmail.com
- ⁵ Division of Neonatology, Hospital Sant Joan de Déu, 07007 Barcelona, Spain; montserrat.izquierdo@sjd.es
- * Correspondence: roserporta1966@gmail.com

Abstract: Background: An increased rate of bronchopulmonary dysplasia (BPD) is reported in extremely preterm infants. A potential role of human milk feeding in protecting against this condition has been suggested. Methods: A retrospective descriptive study was conducted based on data about morbidity in the population of infants born between 22+0 and 26+6 weeks of gestation, included in the Spanish network SEN1500 during the period 2004–2019 and discharged alive. The primary outcome was moderate-severe BPD. Associated conditions were studied, including human milk feeding at discharge. The temporal trends of BPD and human milk feeding rates at discharge were also studied. Results: In the study population of 4341 infants, the rate of moderate-severe BPD was 43.7% and it increased to >50% in the last three years. The factors significantly associated with a higher risk of moderate-severe BPD were birth weight, male sex, high-frequency oscillatory ventilation, duration of invasive mechanical ventilation, inhaled nitric oxide, patent ductus arteriosus, and late-onset sepsis. Exclusive human milk feeding and any amount of human milk at discharge were associated with a lower incidence of moderate-severe BPD (OR 0.752, 95% CI 0.629–0.901 and OR 0.714, 95% CI 0.602–0.847, respectively). During the study period, the proportion of infants with moderate-severe BPD fed any amount of human milk at discharge increased more than twofold. And the proportion of infants with moderate-severe BPD who were exclusively fed human milk at discharge increased at the same rate. Conclusions: Our work shows an inverse relationship between human milk feeding at discharge from the neonatal unit and the occurrence of BPD.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; human milk feeding; breastfeeding; extremely preterm



Citation: Verd, S.; Porta, R.; Ginovart, G.; Avila-Alvarez, A.; García-Muñoz Rodrigo, F.; Izquierdo Renau, M.; Ventura, P.S. Human Milk Feeding Is Associated with Decreased Incidence of Moderate-Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *Children* **2023**, *10*, 1267. <https://doi.org/10.3390/children10071267>

Academic Editor: Vineet Bhandari

Received: 20 May 2023

Revised: 19 July 2023

Accepted: 21 July 2023

Published: 23 July 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most severe consequences of extremely preterm birth. Advances in many non-nutrition-related aspects of care, particularly avoiding invasive ventilation [1] and fluid overload [2], using caffeine [3], and late systemic corticosteroids [4] in those infants unable to go off of mechanical ventilation are evidence-based strategies to lower the potential for BPD development. However, contrary to documented decrease in most neonatal morbidity, the incidence of BPD remains unchanged [5] or is increasing [6–8].

On the other hand, it has been reported that for every ten percent increase in human milk (HM) feeding in preterm neonates, the risk of BPD is lowered by 9.5% [9] and that a daily intake of 50 mL/kg/day of HM during the first month of life can minimize the incidence of BPD [10]. Aiming to summarize the results of previous research on this topic, a meta-analysis found that feeding exclusively mothers' milk might reduce the incidence of BPD [11]. Another meta-analysis found a significantly lower incidence of BPD in donor milk (DM)-fed preterm infants compared to their formula-fed counterparts [12]. BPD pathophysiology is still not completely understood, but there is an agreement to define it as a multifactorial disease in which a combination of oxidative stress and inflammation harms the premature infant's growing lungs that are particularly vulnerable to injury [13]. Among all antioxidant therapies and strategies, HM is one of the most straightforward and accessible. HM is rich in antioxidants, which play a major role in maintaining the equilibrium between oxidative stress and antioxidant systems [14,15].

Therefore, promoting mother's own milk (MOM) is one of the priorities of modern neonatal care. An estimated 75% of high-risk Spanish neonates have access to DM [16]. The option of giving DM when MOM is unavailable or not sufficient to cover infant needs is almost always present in Spanish neonatal intensive care units (NICUs).

In light of the above, we considered it very important to focus on the contribution of HM feeding to the lower risk of BPD, the paucity of studies on this strategy in preterm infants at the limit of viability, and the fact that in many countries, there is a large availability of DM in case there is not enough MOM.

In this context, we undertook an observational cohort study to further explore the relationship between HM feeding and BPD rates in extremely preterm infants in recent years in Spain.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A retrospective descriptive, multi-hospital cohort study was designed based on data obtained prospectively from the Spanish neonatal network SEN1500, a database created in 2002.

2.2. Population

SEN1500 collects the perinatal data on the morbidity and mortality of premature infants born with a birthweight less than 1500 g, either born at the 64 collaborating centers or admitted to them in the first 28 days of life [17]. SEN1500 includes premature infants born alive from 22+0 weeks. The population represents approximately two-thirds of extremely preterm infants born in Spain. The list of researchers and hospitals from the SEN1500 Neonatal Network is detailed in a Supplementary file.

From our database, 8739 extremely preterm infants from 22+0 to 26+6 weeks born between 2004 and 2019 were initially recruited in this study. Those who died before discharge (47.5%), those with incomplete data in the primary interest variable (2.4%), or with severe congenital anomalies (2.8%) were excluded. According to this selection, 4341 infants were finally included for analysis (Figure 1).

Legend of Figure 1: Flow chart from the starting population consisted of all preterm infants born below 27 weeks between 2004 and 2019 registered in SEN1500. The study sample is obtained after excluding the deceased, those with major congenital anomalies, and those with incomplete or missing data related in the primary interest variable.

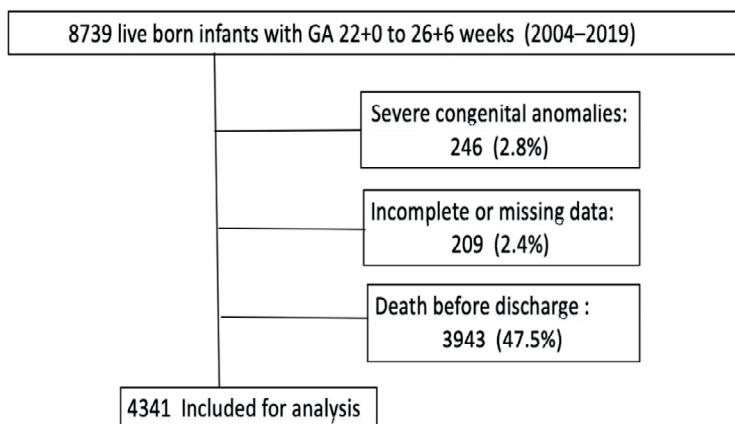


Figure 1. Flow chart of the study population.

2.3. Variables

We aimed to explore the clinical factors related to the development of moderate-severe BPD (variable of interest), focusing mainly on the presence or absence of HM feeding (exclusive or any amount of HM feeding) at discharge. Moderate-severe BPD was defined as the need for supplementary oxygen or positive pressure at 36 weeks of postmenstrual age (PMA) [18]. The classical criteria for BPD consider it as moderate if the infant is under supplementary oxygen with a FiO_2 less than 0.3 and severe if the FiO_2 is more than 0.3, or any positive pressure at 36 weeks of PMA. Positive pressure included invasive mechanical ventilation (iMV), nasal continuous airway pressure (nCPAP), nasal intermittent positive pressure (nIPPV) or high-flow oxygen cannulae (HFOC). Demographic and clinical factors were assessed for confounding, testing for any association between an independent variable and BPD (dependent variable) occurrence. Independent variables were selected from among those considered as of possible importance for the short-term outcome. The maternal and delivery characteristics were gestational age (GA) estimated in weeks based on the last menstrual date and ultrasound calculation, multiple pregnancies, in vitro fertilization (IVF), place of birth (inborn or outborn), antenatal steroids (complete or partial course), cesarean section, maternal chorioamnionitis (defined by clinical criteria, positive amniotic fluid culture [19], and placental culture or histological exam when available), and maternal hypertensive disorder. The infant demographic or clinical characteristics are listed in Table 1: sex, Apgar score at 1' and 5', birthweight, clinical index risk for babies (CRIB) score [20], use and duration (hours) of invasive mechanical ventilation, high frequency oscillatory ventilation (HFOV), non-invasive mechanical ventilation with nasal continuous positive pressure (nCPAP) or nasal intermittent positive pressure (nIPPV), inhaled nitric oxide (iNO), surfactant administration, prophylactic indomethacin, postnatal systemic steroids, early-onset sepsis, late-onset sepsis (LOS) defined as suggestive clinical symptoms along with positive blood culture after 72 h of life, need for inotropic therapy, necrotizing enterocolitis (NEC) Bell's stage II or more [21] and NEC requiring surgery, patent ductus arteriosus (PDA) confirmed by echocardiography and managed with medical or surgical treatment, major cerebral lesion defined as intraventricular hemorrhage (IVH) grade 3 or more according to the Papile criteria [22] and/or periventricular leukomalacia (PVL) defined as the presence of changes in periventricular white matter detected by ultrasound 3 weeks after birth, retinopathy of prematurity (ROP) grade 3 or more according to the ROP International Classification [23], or ROP surgically treated, and length of admission in the NICU.

Table 1. Characteristics of the total population and comparison between infants with moderate–severe BPD and infants with mild or no moderate–severe BPD.

	Total Population n = 4341	Moderate–Severe BPD n = 1897/4341 (43.7%)	No Moderate–Severe BPD n = 2444/4341 (56.3%)	<i>p</i>	OR (95% CI)
Gestational age (weeks)	25.7 (0.84)	25.5 (0.900)	25.8 (0.85)	<0.001	
Birth weight (g)	812.58 (151.004)	773.69 (145.975)	842.77 (148.007)	<0.001	
Male sex	2262/4341 (52.1)	1072/1897 (56.5)	1190 /2444 (48.7)	<0.001	1.369 (1.214–1.545)
Multiple birth	1188/4341 (27.4)	548/1897 (28.9)	640/2444 (26.2)	0.048	1.145 (1.001–1.309)
IVF	793/4046 (19.6)	357/1783 (20.0)	436/2263 (19.3)	0.548	1.049 (0.897–1.226)
Antenatal steroids	3889/4341 (89.6)	1694/1897 (89.3)	2195 /2444 (89.8)	0.583	0.947 (0.778–1.151)
Complete antenatal steroids	2846/4341 (65.6)	1242/1897 (65.5)	1604/2444 (65.6)	0.877	
Outborn	195/4341 (4.5)	95/1897 (5)	100/2444 (4.1)	0.148	1.232 (0.967–1.647)
Caesarean section	2343/4341 (54)	1043/1897 (55)	1300 /2444 (53.2)	0.241	1.075 (0.953–1.212)
Chorioamnionitis	1215/3078 (39.5)	562/1397 (40.3)	653/1681 (38.8)	0.437	1.032 (0.954–1.117)
Maternal hypertensive disorder	279/3085 (9)	136/1394 (9.8)	143/1691 (8.5)	0.21	1.170 (0.915–1.497)
1 min Apgar score	5 (4–7) ^a	5 (4–7) ^b	6 (4–7) ^c	<0.001	
5 min Apgar score	8 (7–9) ^d	8 (6–8) ^e	8 (7–9) ^f	<0.001	
CRIB score	4 (2–7) ^g	5 (4–8) ^h	4 (2–6) ⁱ	<0.001	
iMV	3746/4341 (86.3)	1753/1897 (92.4)	1993/2444 (81.5)	<0.001	2.755 (2.259–3.359)
HFOV	1209/4321 (28)	856/1888 (45.3)	353/2433 (14.5)	<0.001	4.887 (4.229–5.6489)
Duration of iMV (hours)	440.73 (554.78)	699.02 (677.1)	242.42 (318.42)	<0.001	
nCPAP	3863/4333 (89.2)	1670/1893 (88.2)	2194/2440 (89.9)	0.074	0.840 (0.693–1.017)
nIPPV	2002/3473 (57.6)	922/1521 (60.6)	1080/1953 (55.3)	0.002	1.244 (1.086–1.426)
iNO	317/4136 (7.7%)	253/1803 (14)	64/2333 (2.7)	<0.001	5.787 (4.366–7.670)
Surfactant therapy	3440/4333 (79.4)	1624/1896 (85.7)	1816/2437 (74.5)	<0.001	2.042 (1.744–2.390)
Prophylactic indomethacin	286/4335 (6.6)	74/1983 (3.9)	212/2442 (8.7)	<0.001	0.428 (0.326–0.562)
Postnatal systemic steroids	1177/4324 (27.2)	851/1892 (45.0)	326/2432 (13.4)	<0.001	5.281 (4.556–6.122)
Early onset sepsis	295/4326 (6.8)	121/1887 (6.4)	174/2439 (7.1)	0.35	0.892 (0.701–1.134)
Late onset sepsis	2773/4339 (63)	1405/1896 (74.1)	1328/2443 (54.4)	<0.001	2.403 (2.110–2.736)
Inotropic therapy	1808/4139 (43.7)	1016/1808 (56.3)	792/2334(33.9)	<0.001	2.507 (2.209–2.845)
NEC	513/4341 (11.8)	277/1897 (14.6)	236/2444 (9.7)	<0.001	1.600 (1.329–1.925)
NEC surgery	379/4335 (8.7)	209/1895 (11)	170/2440 (7)	<0.001	1.655 (1.339–2.046)
PDA medical/surgical treatment	2576/4268 (60.35)	1336/1869 (71.5)	1240/2399 (51.7)	<0.001	2.343 (2.060–2.664)
Major cerebral lesion	872/4341 (20.1)	483/1897 (25.5)	389/2444 (15.9)	<0.001	1.805 (1.554–2.096)
ROP surgery	674/4341 (15.5)	405/1897 (21.3)	269/2444 (11)	<0.001	2.195 (1.856–2.595)
ROP grade 3 or more	685/4244 (16.1)	428/1856 (23.1)	257/2388 (10.8)	<0.001	2.485 (2.100–2.942)
Duration of admission in NICU (days)	99 (30) ^j	114 (32) ^k	87 (22) ^l	<0.001	
Exclusive HM feeding at discharge	1493/4222 (35.2)	559/1851 (30.2)	934/2391 (39.1)	<0.001	0.675 (0.593–0.768)
Any amount of HM feeding at discharge	2474/4242 (58.3)	953/1851 (58.3)	1521/2391 (63.6)	<0.001	0.607 (0.537–0.698)

Qualitative variables expressed by n (%) and *p* value was calculated via chi-square test. Quantitative variables expressed by mean (SD) and *p* value was calculated using *t*-test. Ordinal variables (scores) expressed by median (range) and *p* value was calculated using Mann–Whitney test. col %, column percent. a. Data obtained in 4286/4341; b. data obtained in 1873/1897; c. data obtained in 2413/2444; d. data obtained in 4214/4341; e. data obtained in 1837/1897; f. data obtained in 2377/2444; g. data obtained in 3766/4341; h. data obtained in 1637/1897; i. data obtained in 2129/2444; j. data obtained in 4314/4341; k. data obtained in 1884/1897; l. data obtained in 2430/2444. Abbreviations. IVF: in vitro fertilization, CRIB: clinical index risk for babies; HFOV: high-frequency oscillatory ventilation, nCPAP: nasal continuous positive pressure, nIPPV: nasal intermittent positive pressure, INO: inhaled nitric oxide, NEC: necrotizing enterocolitis, PDA: patent ductus arteriosus, ROP: retinopathy of prematurity, NICU: neonatal intensive care unit, HM: human milk.

Feeding issues. Each neonatologist recommended a feeding type based on the infant's maturity, HM availability, and nutritional needs. The preterm formulae used in the neonatal units during this period were enriched in calcium, phosphorus, protein, and calories.

2.4. Ethics Requirements

The Ethics and Research Committee of the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol approved the study on date 11 March 2021 (PI-21-051). The SEN1500 data registry is anonymous. Ethics and research committees of the collaborating centers have adopted data protection rules and regulations.

2.5. Statistical Analysis

The data were expressed as means (SD) for continuous variables or as numbers/percentages for categorical variables. The normality of distribution and equality of variances were evaluated through the Kolmogorov–Smirnov and Levene's test, respectively. The Student's T test or the Mann–Whitney test were used to compare independent variables according to their size and characteristics between the two groups. The ANOVA or Kruskal–Wallis non-parametric tests were used to compare differences among more than two groups. A Pearson chi-square test was used to compare categorical variables between groups. The odds ratio and 95% confidence intervals were calculated. To examine more complex relationships between variables, multivariate analysis was performed using logistic regression to model the probability of dichotomous events (moderate-severe BPD, yes/no). Regression explicative models were built based on previous theoretical evidence and explanatory variables correlated with moderate-severe BPD detected in the univariate analysis. The first model examined the associations between explanatory variables and moderate-severe BPD, not including HM feeding at discharge. The second examined the associations among explanatory variables, including exclusive HM feeding at discharge and moderate-severe BPD. The third includes "mixed" (any amount of HM feeding at discharge) instead of exclusive HM feeding. The statistical significance level in the multivariate analysis was $p < 0.05$ for a two-tailed test. Nagelkerke's R-squared values were used to describe the variability explained by each model. The Statistical Package for Social Science SPSS version 23.0 was used to perform all the statistical analyses, establishing the significance at $p < 0.05$.

3. Results

The results align with the main objective of this study, which was to explore the relationship between the type of feeding at discharge from the neonatal unit and the occurrence of BPD in preterm infants at the limit of viability.

3.1. Selection of Study Cohort

Data from 8739 infants born at a GA of 22+0 to 26+6 weeks was registered in the database during the study period. Figure 1 shows the flow chart of the study population. After excluding 246 infants with severe congenital anomalies, 209 infants with incomplete or missing data in the primary interest variable, and 3943 infants who died before discharge, those 4341 infants who survived to discharge were included for analysis.

The rate of moderate-severe BPD in the entire population was 43.7%. A significant increasing trend was observed during the study period (Figure 2).

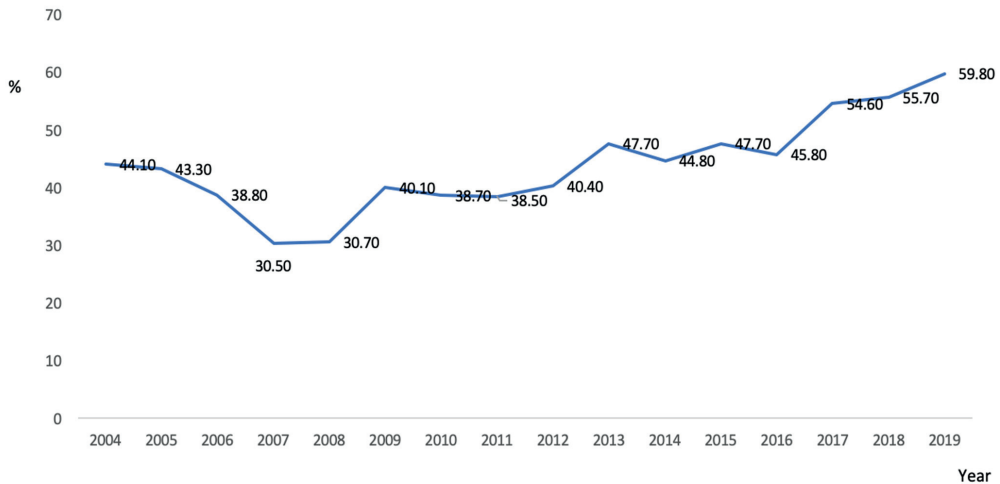


Figure 2. Moderate-severe BPD rates (%) over the study period. $p < 0.001$.

Legend of Figure 2: Historical analysis of our population. Occurrence from 2004 to 2019 of moderate-severe BPD among preterm infants under 27 gestational weeks from the SEN1500 database that survive until discharge from the NICU.

3.2. Infants' Characteristics

Table 1 shows the characteristics of the total population and the differences between those with moderate-severe BPD ($n: 1897, 43.7\%$) and those with no moderate-severe BPD ($n: 2444, 56.3\%$). On average, the gestational age of neonates in our sample was $25.7 (\pm 0.84)$ weeks of gestation, and their birthweight was $812.5 \text{ g} (\pm 151.0)$. In total, 47.9% of them were girls. The rate of multiple births was 27.4% and 4.5% were outborn.

The bivariate analysis identifies risk factors associated with moderate-severe BPD.

The results of the univariate analysis showed an inverse association of GA, birth weight, and Apgar score at 1' and 5' with moderate-severe BPD. On the other hand, the bivariate analysis showed that the factors associated with moderate-severe BPD were male sex, CRIB score, iMV, HFOV, hours of iMV, iNO, surfactant administration, prophylactic indomethacin, postnatal systemic steroids, LOS, inotropic therapy, NEC and surgical NEC, PDA, major cerebral lesion, and ROP. In addition, the percentage of infants receiving exclusive HM feeding after discharge was significantly higher in those free of moderate-severe BPD (39.1% versus 30.3% , $p < 0.001$; OR 0.675 , $95\% \text{ CI } 0.593\text{--}0.768$). Also, 63.6% of infants free of moderate-severe BPD received any amount of HM feeding after discharge versus 58.5% of infants with moderate-severe BPD ($p < 0.001$; OR 0.607 , $95\% \text{ CI } 0.537\text{--}0.698$). A multivariate analysis was subsequently performed (Table 2). In the regression models, variables associated with moderate-severe BPD detected in the previous univariate analysis and considered technically crucial in the development of BPD, according to scientific evidence, were included. In the second and third models, adding HM feeding increased the explained variance from 0.32 to 0.33 (Nagelkerke's R-squared). Exclusive HM feeding after discharge was associated with a lower incidence of moderate-severe BPD (OR 0.758 , $95\% \text{ CI } 0.641\text{--}0.896$), as any amount of HM feeding after discharge did (OR 0.770 , $95\% \text{ CI } 0.656\text{--}0.904$).

Table 2. Multivariate analysis of risk factors for moderate–severe BPD.

	Model 1		Model 2		Model 3	
	'HM Feeding at Discharge' Not Included		Including 'HM Feeding at Discharge'		Including 'Any Amount of HM Feeding at Discharge'	
	n = 3610		n = 3569		n = 3569	
Nagelkerke R-Square	0.32		0.33		0.327	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Birth weight (g)	0.999 (0.998–0.999)	<0.001	0.998 (0.998–0.999)	<0.001	0.998 (0.998–0.999)	<0.001
Male sex	1.355 (1.154–1.591)	<0.001	1.356 (1.153–1.594)	<0.001	1.355 (1.152–1.593)	<0.001
1 min Apgar score	1.033 (0.975–1.094)	0.275	1.031 (0.973–1.092)	0.301	1.033 (0.975–1.094)	0.275
5 min Apgar score	0.931 (0.864–1.002)	0.057	0.931 (0.865–1.003)	0.060	0.931 (0.864–1.002)	0.057
CRIB score	1.011 (0.976–1.048)	0.533	1.011 (0.976–1.048)	0.543	1.011 (0.976–1.048)	0.533
iMV	0.717 (0.539–0.954)	0.022	0.715 (0.537–0.950)	0.021	0.717 (0.539–0.954)	0.022
HFOV	2.103 (1.728–2.560)	<0.001	2.128 (1.746–2.594)	<0.001	2.124 (1.743–2.589)	<0.001
Duration of mechanical ventilation (hours)	1.002 (1.001–1.002)	<0.001	1.002 (1.001–1.002)	<0.001	1.002 (1.001–1.002)	<0.001
Surfactant therapy	1.021 (0.808–1.290)	0.861	0.999 (0.789–1.264)	0.992	1.009 (0.797–1.277)	0.94
iNO	1.655 (1.164–2.352)	0.005	1.717 (1.205–2.447)	0.003	1.741 (1.222–2.482)	0.002
PDA surgical/medical treatment	1.256 (1.064–1.483)	0.007	1.249 (1.056–1.447)	0.009	1.261 (1.067–1.491)	0.007
Late onset sepsis	1.646 (1.394–1.945)	<0.001	1.636 (1.383–1.936)	<0.001	1.634 (1.381–1.933)	<0.001
NEC	0.844 (0.658–1.084)	0.184	0.835 (0.649–1.074)	0.160	0.826 (0.642–1.063)	0.137
Exclusive HM at discharge	NA		0.758 (0.641–0.896)	0.001	NA	
Any amount of HM at discharge	NA		NA		0.770 (0.656–0.904)	0.001

Abbreviations. iMV: invasive mechanical ventilation, HFOV: high-frequency oscillatory ventilation, iNO: inhaled nitric oxide, PDA: patent ductus arteriosus. NEC: necrotizing enterocolitis; HM: human milk feeding.

Finally, in infants with moderate-severe BPD, exclusive HM feeding after discharge increased from 14.4% in 2004 to 36.4% in 2019 ($p < 0.001$), as shown in Figure 3, and any amount of HM feeding after discharge increased from 26.7% in 2004 to 60.8% in 2019 ($p < 0.001$).

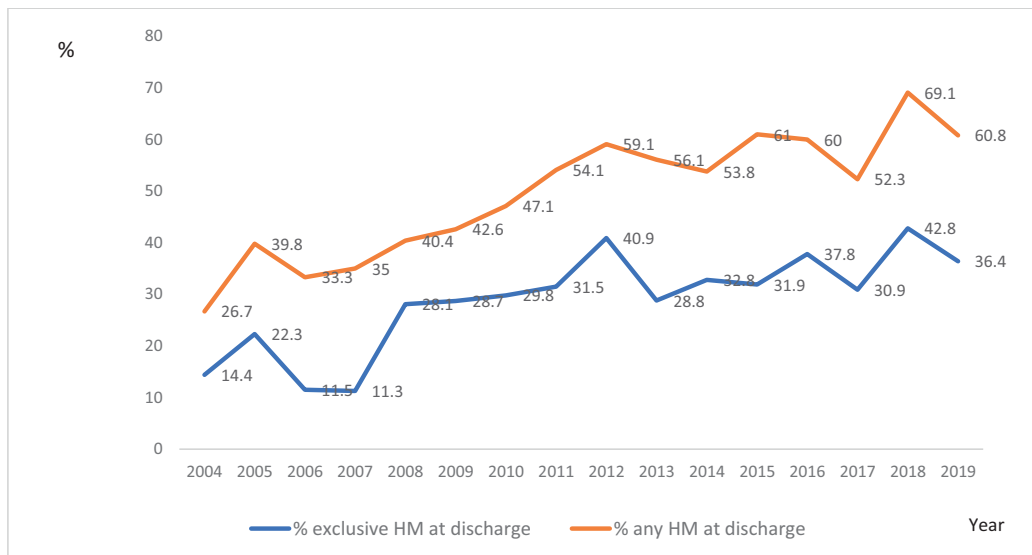


Figure 3. HM feeding at discharge over the study period in infants with moderate-severe BPD.

Legend of Figure 3: Proportion of extremely preterm infants with moderate-severe BPD receiving HM feeding at hospital discharge from 2004 to 2019.

4. Discussion

In this multi-center national cohort study on the morbidity of extremely preterm infants, we found that those discharged while fed HM were at a lower risk of moderate-severe BPD than those receiving no HM after discharge.

4.1. The Changing Epidemiology of BPD over the Study Period

Also, a significant increase in BPD rates and the percentage of HM feeding at discharge over the period was observed. This improvement in our HM provision might be related to implementing developmental and family-centered care in Spanish units over the study period [24]. In recent years of the study, less than half of the infants in our population were free from moderate-severe BPD. Most studies on temporal trends in respiratory outcomes of extremely preterm infants have reported similar results [5–8]. Despite introducing less iMV strategies, the rates of BPD have kept unchanged or even worsened in the more immature infants. Several reasons could explain this finding. First is the changes in the definition and management of BPD and its non-homogenous condition. The classical definition of moderate-severe BPD was based on the need for supplementary oxygen therapy or any positive pressure at 36 weeks of PMA. More recently, according to the mode of respiratory support administered at 36 weeks of PMA, regardless of supplemental oxygen use, an updated definition of BPD has been proposed [25]. The definition of moderate-severe BPD (or grade 2 or 3) according to the new criteria is the need for nCPAP or HFOC ≥ 2 L/min (moderate) or iMV (severe). The SEN1500 database started introducing data on any positive pressure ventilation at 36 weeks of PMA in 2010 when nCPAP and HFOC became generalized in Spanish NICUs. Second, an increase in survival of infants born at extreme GA has been suggested to explain the increase in morbidity in survivors [6]. Survival of infants born at 23+0 to 26+6 weeks has increased over the study period in Spain at all GA, from less than 50% to more than 60% [26]. A trend to a more active perinatal approach in those born at 23+0–23+6 weeks has been observed in the last decade, but morbidity has remained unchanged [27]. The more active the approach to resuscitation and treatment of extreme preterm infants, the higher the survival rates achieved. Consequently, the rates of moderate-severe BPD in this group of preterm infants rise. This is a possible explanation for our sample's relatively low rate (43.7%) of moderate-severe BPD. Another possible explanation for the low rate of moderate-severe BPD in our population is the progressive increase in the rates of HM feeding in preterm infants in our country. Moreover, as there is usually no single cause for changes in neonatal morbidity, it is most likely that these two changes have contributed simultaneously to the current rates of moderate-severe BPD. In a comparative study including the EXPRESS (Sweden), the EPICURE-2 (UK), and the EPIPAGE-2 (France) cohort [28], the first two studies reported BPD rates of 68.6% and 77%, respectively, and the last one, with fewer survivors under 25 weeks, a rate of 39.2%. The factors associated with a greater risk of BPD encountered in this study have also been described previously, mainly the severity of the respiratory condition during the first days, the significant PDA, and the LOS [29].

In recent years, there has been a reinforced interest in the two main issues to which this study has been devoted. On one hand, since data are lacking regarding the prognosis of infants born shortly before and after 24 weeks, we must admit that most treatments for these neonates are not yet supported by scientific evidence [30,31]. Moreover, on the other hand, ongoing research on the pathogenesis of BPD analyzes the potential value of HM to prevent and control this neonatal complication [11,12].

Antioxidant activity may be the main mechanism through which HM prevents BPD. Different agents induce BPD, the most common of which can be oxidative stress [32]. Among a small number of preventive targets for BPD, the control of oxidative overload stands out as one of the most promising. When the lungs of extremely premature infants are

still developing, hyperoxia increases alveolar epithelial cell death and pulmonary vascular remodeling [33]. Even though oxidative imbalance plays a role in the development of BPD, research on antioxidant molecules in preterm infants is limited. As a result, determining how to administer exogenous antioxidant therapy is a delicate matter [34]. Feeding HM to preterm infants is not challenging. It is aligned with the oxidant/antioxidant balance that starts before birth when the fetus's antioxidant system is upregulated and immediately thereafter when antioxidants are transferred from the mother's milk to the newborn infant. HM is the safest food for these patients. HM delivers several active compounds and stem cells that are thought to minimize oxidative imbalance in the BPD process [34,35].

4.2. Other Likely Mechanisms Underlying the Effects of HM Feeding on BPD

Neonatal nutrition plays a significant influence in modifying lung alveolar growth as well as alveolar surface area. Because most alveolar growth occurs shortly after birth, optimizing nutrition during the postnatal period is critical [36,37]. However, achieving the best balance at such times and for such patients is complicated by the need for a diet based on HM that must be particularly rich in calories.

Immunoglobulins, immunological cells, anti-inflammatory mediators, and the microbiota are all present in HM. In addition, a longer duration of HM has been linked to larger thymic size and higher counts of T lymphocytes beyond infancy [38]. However, the mechanisms to mitigate BPD among HM-fed neonates are elusive.

4.3. Lower Risk of BPD among HM-Fed Preterm Infants

Three systematic reviews have analyzed the risk of BPD after HM intake (MOM or DM, both pasteurized or unpasteurized HM) in very low birth weight (VLBW) infants [11,12,39]. These studies have compared exclusive HM intake to exclusive formula intake, any HM intake to exclusive formula intake, and the dose–response effect with HM intake. The reviews quoted above have reported different types of improved respiratory outcomes among HM-fed preterm infants: DM supplementation had a protective effect on BPD and on iMV requirements [12], an exclusive HM diet dramatically reduced the risk of BPD [11], feeding infants with raw HM instead of pasteurized HM protected VLBW infants from BPD [11], and finally, it is confirmed that exclusive, mainly, or any HM feeding shows a protective effect against BPD development [39].

Since these systematic reviews, studies on the effects of HM feeding on the occurrence or severity of BPD have continued to be published. A 2020 retrospective study on 1363 VLBW infants found that those receiving 50 mL/kg/day of HM during the first four weeks of life had lower odds of BPD, as well as of moderate and severe BPD; in contrast, the authors found no effect of 1–24 mL/kg/day or 25–49 mL/kg/day of HM on BPD nor on the degree of severity of the disease [10]. A 2022 retrospective analysis has reported a new finding: the authors focused on the first time that premature infants received HM and showed that the first HM feeding within 72 h of birth is linked to lower prevalence of moderate-to-severe BPD in VLBW infants and that occurrence of moderate-severe BPD was not linked to HM aggregates during the hospital stay [40]. Additionally, a research from 2022 on 4470 very/extremely low-birth-weight infants showed a 31% reduction in BPD incidence among exclusively HM-fed preterm neonates [41]. Finally, according to a 2023 multivariate analysis, the risk of BPD is 66% lower among VLBW infants fed fresh HM +/- preterm formula than among their counterparts fed pasteurized HM +/- preterm formula [42]. Hence, recent research describes nonlinear dynamics and thresholds that can provoke large pathological responses. This kind of models often govern the biological responses.

Since 2011, more than half of the infants below 26 weeks of gestation with BPD in our study population received some HM feeding at NICU discharge. This is notable when compared with previous reports on percentages of preterm infants that continue to receive HM after NICU discharge: 12% of infants below 28 weeks of gestation [43], or 28–50% of VLBW infants in US studies, or 38–66% of VLBW infants in worldwide studies [44,45]; or 13–49% of all preterm infants during the hospital stay in developed countries [46].

While previous studies have reported rates of HM feeding after NICU discharge, limited research specifically provided details of the successive stages of HM discontinuation during the hospital stay of preterm infants. Further, we are unaware of such studies on extremely preterm infants. A recent report on preterm infants (23–36 weeks of gestation) describes that 5.3% of neonates did not receive any HM, 48.7% of them received some HM but stopped prior to NICU discharge, and 46% of them continued some HM after NICU discharge [47]. This raises the question regarding the proportion of HM and formula fed to preterm infants in our population who were exclusively or mixed HM-fed after hospital discharge. We still need to collect detailed feeding information to answer this question. However, given that we know that most preterm infants are fed HM at some point during their stay in the NICU but that about half of them, later in their admission, become exclusively formula-fed, it is not entirely wrong to infer that the three groups of preterm infants in our sample have taken increasing proportions of HM depending on whether they never took HM or stopped taking it during admission, or whether they continued to take some HM or exclusively HM after discharge.

Therefore, our results align with previous research that has shown not only how partial feeding with DM or fresh or frozen MOM milk can minimize the occurrence of BPD but also points to a non-linear and inverse dose–response relationship between proportions or amounts of HM provided and cases of BPD. Our study contributes to increasing the knowledge regarding the potential benefit of DM or MOM in reducing BPD, specifically in the group of more immature infants. The protective role of any amount of breastmilk for infants with BPD continues after discharge. It has been associated with fewer emergency department visits, systemic steroid courses, fewer cough or chest congestion episodes, and a trend toward fewer hospitalizations [48]. Hence, if BPD could be prevented to some degree in the neonatal period, the respiratory health of former extremely preterm infants would be enhanced for years after the neonatal period.

4.3.1. Limitations

This study has some potential limitations. It is an explicit limitation that this descriptive study was not designed to establish cause-and-effect relationships. There is no intervention as this is a retrospective observational study; therefore, the relationship between HM feeding and BPD must be regarded as an association. In addition, data about the duration and amount of HM received from birth to discharge are unavailable. The high drop-out rate of extremely preterm infants from cohorts could affect this study's results.

As a second limitation, changes in medical practices concerning BPD have been introduced during the study period, primarily related to the use of non-invasive nasal positive pressure and HFOC. The variables nCPAP, nIPPV, and HFOC at 36 weeks of PMA were included in the database in 2010. Some infants discharged before 2010 under HFOC without supplemental oxygen (FiO₂ 0.21) at 36 weeks PMA could not have been included in the moderate-severe BPD group. Nevertheless, most infants in this condition received a FiO₂ greater than 0.21, so they would probably be categorized as moderate-severe BPD, and the use of HFOC in Spanish NICUs was extremely uncommon before 2010.

4.3.2. Strengths

The strengths of the present study are the large number of participating extreme preterm infants, the fact that the study was obtained from a national registry, and that the feeding data have been collected by neonatologists in each NICU through the medical records of each infant after discharge to reduce recall bias.

5. Conclusions

The results of the present study support the link between any amount of HM feeding and a lower risk of BPD in the most vulnerable population, the extremely preterm infants.

The quality bundles and strategies implemented in NICUs to prevent and improve outcomes of infants with BPD should always include the provision of HM and the promotion of long-term breastfeeding.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/children10071267/s1>, Supplementary file: List of researchers and hospitals from the SEN1500 Neonatal Network

Author Contributions: Conceptualization, S.V., G.G., A.A.-A., F.G.-M.R. and R.P.; methodology, S.V., P.S.V. and R.P.; validation, S.V., G.G., A.A.-A., F.G.-M.R. and M.I.R.; formal analysis, P.S.V.; data curation, S.V., P.S.V. and R.P.; writing—original draft preparation, S.V. and R.P.; writing—review and editing, S.V. and R.P.; supervision, G.G., F.G.-M.R., A.A.-A. and M.I.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The Ethics and Research Committee of the Hospital Universitario Germans Trias i Pujol approved the study on date 11 March 2021 (PI-21-051).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived as SEN1500 registry is anonymous.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, [R.P.], upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors would like to acknowledge all the investigators of the SEN 1500 for the assistance provided. A list of researchers and hospitals from the Spanish Neonatal Network SEN1500 is provided in the supplementary material.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Principi, N.; Di Pietro, G.M.; Esposito, S. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J. Transl. Med.* **2018**, *16*, 36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Starr, M.C.; Griffin, R.; Gist, K.M.; Segar, J.L.; Raina, R.; Guillet, R.; Nesargi, S.; Menon, S.; Anderson, N.; Askenazi, D.J.; et al. Neonatal Kidney Collaborative Research Committee. Association of Fluid Balance with Short- and Long-term Respiratory Outcomes in Extremely Premature Neonates. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* **2022**, *5*, e2248826. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Schmidt, B.; Roberts, R.S.; Davis, P.; Doyle, L.W.; Barrington, K.J.; Ohlsson, A.; Solimano, A.; Tin, W. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 2112–2121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Doyle, L.W.; Cheong, J.L.; Hay, S.; Manley, B.J.; Halliday, H.L. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2021**, *11*, CD001145. [[CrossRef](#)]
- Avila-Alvarez, A.; Zozaya, C.; Pérttega-Díaz, S.; Sanchez-Luna, M.; Iriondo-Sanz, M.; Elorza, M.D.; García-Muñoz Rodrigo, F.-M. Temporal trends in respiratory care and bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants over a 10-year period in Spain. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2022**, *107*, 143–149. [[CrossRef](#)]
- Stoll, B.J.; Hansen, N.I.; Bell, E.F.; Walsh, M.C.; Carlo, W.A.; Shankaran, S.; Laptook, A.R.; Sánchez, P.J.; Van Meurs, K.P.; Wyckoff, M.; et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA* **2015**, *314*, 1039–1051. [[CrossRef](#)]
- Smith, V.C.; Zupancic, J.A.; McCormick, M.C.; Croen, L.A.; Greene, J.; Escobar, G.J.; Richardson, D.K. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J. Pediatr.* **2005**, *146*, 469–473. [[CrossRef](#)]
- Berger, T.M.; Bachmann, I.I.; Adams, M.; Schubiger, G. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. *Biol. Neonatol.* **2004**, *86*, 124–130. [[CrossRef](#)]
- Patel, A.L.; Johnson, T.J.; Robin, B.; Bigger, H.R.; Buchanan, A.; Christian, E.; Nandhan, V.; Shroff, A.; Schoeny, M.; Engstrom, J.L.; et al. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2017**, *102*, F256–F261. [[CrossRef](#)]
- Xu, Y.; Yu, Z.; Li, Q.; Zhou, J.; Yin, X.; Ma, Y.; Yin, Y.; Jiang, S.; Zhu, R.; Wu, Y.; et al. Dose-dependent effect of human milk on Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *BMC Pediatr.* **2020**, *20*, 522. [[CrossRef](#)]
- Villamor-Martínez, E.; Pierro, M.; Cavallaro, G.; Mosca, F.; Villamor, E. Mother's Own Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* **2019**, *7*, 224. [[CrossRef](#)]
- Villamor-Martínez, E.; Pierro, M.; Cavallaro, G.; Mosca, F.; Kramer, B.W.; Villamor, E. Donor Human Milk Protects against Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2018**, *10*, 238. [[CrossRef](#)]

13. Hwang, J.S.; Rehan, V.K. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung* **2018**, *196*, 129–138. [[CrossRef](#)]
14. Ofman, G.; Tipple, T.E. Antioxidants & bronchopulmonary dysplasia: Beating the system or beating a dead horse? *Free Radic. Biol. Med.* **2019**, *142*, 138–145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Wang, J.; Dong, W. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene* **2018**, *678*, 177–183. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Asociación Española de Bancos de Leche. Available online: <https://www.aebhl.org/banco-de-leche/bancos-de-leche-en-espana> (accessed on 7 April 2023).
17. San Feliciano, L.; Moro, M.; Figueras, J.; Tamayo, T.S.; Zozaya, C.; García-Muñoz Rodrigo, F.M.; Vento, M. The Spanish Neonatal Network SEN1500: Updated information. *Pediatr. Med.* **2022**. [[CrossRef](#)]
18. Jobe, A.H.; Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 1723–1729. [[CrossRef](#)]
19. Higgins, R.D.; Saade, G.; Polin, R.A.; Grobman, W.A.; Buhimschi, I.A.; Watterberg, K.; Silver, R.M.; Raju, T.N.; Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet. Gynecol.* **2016**, *127*, 426–436. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Ezz-Eldin, Z.M.; Hamid, T.A.; Youssef, M.R.; Nabil, H.-D. Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *J. Clin. Diagn. Res.* **2015**, *9*, SC08–11. [[CrossRef](#)]
21. Bell, M.J.; Ternberg, J.L.; Feigin, R.D.; Keating, J.P.; Marshall, R.; Barton, L.; Brotherton, T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann. Surg.* **1978**, *187*, 1–7. [[CrossRef](#)]
22. Papile, L.A.; Burstein, J.; Burstein, R.; Koffler, H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 g. *J. Pediatr.* **1978**, *92*, 529–534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Garmer, A. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* **1984**, *74*, 127–133.
24. López Maestro, M.; Melgar Bonis, A.; de la Cruz-Bertolo, J.; Perapoch López, J.; Mosqueda Peña, R.; Pallás Alonso, C. Developmental centered care. Situation in Spanish neonatal units. *An. Pediatr.* **2014**, *81*, 232–240. [[CrossRef](#)]
25. Jensen, E.A.; Dysart, K.; Gantz, M.G.; McDonald, S.; Bamat, N.A.; Keszler, M.; Kirpalani, H.; Laughon, M.M.; Poindexter, B.B.; Duncan, A.F.; et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, 751–759. [[CrossRef](#)]
26. Porta, R.; García-Muñoz Rodrigo, F.; Avila-Alvarez, A.; Ventura, P.S.; Izquierdo Renau, M.; Ginovart, G.; SEN1500 Network of the Spanish Society of Neonatology, Spain. Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain. *Acta Paediatr.* **2023**, *112*, 417–423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Porta, R.; Ventura, P.S.; Ginovart, G.; García-Muñoz, F.; Ávila-Alvarez, A.; Izquierdo, M.; Figueras, J.; Pérez, A.; Aguilera, R.; Campos, A.M.; et al. Changes in perinatal management and outcomes in infants born at 23 weeks of gestational age during the last decade in Spain. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **2022**, *35*, 10296–10304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Morgan, A.S.; Zeitlin, J.; Källén, K.; Draper, E.S.; Maršál, K.; Norman, M.; Serenius, F.; van Buuren, S.; Johnson, S.; Benhammou, V.; et al. Birth outcomes between 22 and 26 weeks' gestation in national population-based cohorts from Sweden, England and France. *Acta Paediatr.* **2022**, *111*, 59–75. [[CrossRef](#)]
29. Sucasas Alonso, A.; Pértega Diaz, S.; Sáez Soto, R.; Avila-Alvarez, A. Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation. *An. Pediatr.* **2022**, *96*, 242–251. [[CrossRef](#)]
30. Rysavy, M.A.; Mehler, K.; Oberthür, A.; Ågren, J.; Kusuda, S.; McNamara, P.J.; Giesinger, R.E.; Kribs, A.; Normann, E.; Carlson, S.J.; et al. An Immature Science: Intensive Care for Infants Born at ≤23 Weeks of Gestation. *J. Pediatr.* **2021**, *233*, 16–25.e1. [[CrossRef](#)]
31. Fanczal, E.; Berecz, B.; Szijártó, A.; Gasparics, Á.; Varga, P. The Prognosis of Preterm Infants Born at the Threshold of Viability: Fog Over the Gray Zone-Population-Based Studies of Extremely Preterm Infants. *Med. Sci. Monit.* **2020**, *26*, e926947. [[CrossRef](#)]
32. Yang, X.; Jiang, S.; Deng, X.; Luo, Z.; Chen, A.; Yu, R. Effects of Antioxidants in Human Milk on Bronchopulmonary Dysplasia Prevention and Treatment: A Review. *Front. Nutr.* **2022**, *9*, 924036. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Yee, M.; Buczynski, B.W.; O'Reilly, M.A. Neonatal hyperoxia stimulates the expansion of alveolar epithelial type II cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2014**, *50*, 757–766. [[CrossRef](#)]
34. Matos, C.; Ribeiro, M.; Guerra, A. Breastfeeding: Antioxidative properties of breast milk. *J. Appl. Biomed.* **2015**, *13*, 169–180. [[CrossRef](#)]
35. Karbasi, S.; Bahrami, A.; Asadi, Z.; Shahbeiki, F.; Naseri, M.; Zarban, A.; Ferns, G.A. The association of maternal dietary quality and the antioxidant-proxidant balance of human milk. *Int. Breastfeed. J.* **2022**, *17*, 56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Gianni, M.L.; Roggero, P.; Colnaghi, M.R.; Piemontese, P.; Amato, O.; Orsi, A.; Morlacchi, L.; Mosca, F. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: A prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr.* **2014**, *14*, 235. [[CrossRef](#)]
37. Massaro, G.D.; Radaeva, S.; Clerch, L.B.; Massaro, D. Lung alveoli: Endogenous programmed destruction and regeneration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2002**, *283*, L305–L309. [[CrossRef](#)]
38. Jeppesen, D.L.; Hasselbalch, H.; Lisse, I.M.; Ersboll, A.K.; Engelmann, M.D. T-lymphocyte subsets, thymic size and breastfeeding in infancy. *Pediatr. Allergy Immunol.* **2004**, *15*, 127–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Huang, J.; Zhang, L.; Tang, J.; Shi, J.; Qu, Y.; Xiong, T.; Mu, D. Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2019**, *104*, F128–F136. [[CrossRef](#)]
40. Zhu, Y.; Chen, X.; Zhu, J.; Jiang, C.; Yu, Z.; Su, A. Effect of First Mother's Own Milk Feeding Time on the Risk of Moderate and Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Infants with Very Low Birth Weight. *Front. Pediatr.* **2022**, *10*, 887028. [[CrossRef](#)]

41. Peng, W.; Han, J.; Li, S.; Zhang, L.; Yang, C.; Guo, J.; Cao, Y. The Association of Human Milk Feeding with Short-Term Health Outcomes Among Chinese Very/Extremely Low Birth Weight Infants. *J. Hum. Lact.* **2022**, *38*, 670–677. [[CrossRef](#)]
42. Huang, J.; Zheng, Z.; Zhao, X.Y.; Huang, L.H.; Wang, L.; Zhang, X.L.; Lin, X.Z. Short-term effects of fresh mother's own milk in very preterm infants. *Matern. Child Nutr.* **2023**, *19*, e13430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Briere, C.E.; McGrath, J.M.; Cong, X.; Brownell, E.; Cusson, R. Direct-Breastfeeding Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *J. Hum. Lact.* **2015**, *31*, 386–392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Fleurant, E.; Schoeny, M.; Hoban, R.; Asiodu, I.V.; Riley, B.; Meier, P.P.; Bigger, H.; Patel, A.L. Barriers to Human Milk Feeding at Discharge of Very-Low-Birth-Weight Infants: Maternal Goal Setting as a Key Social Factor. *Breastfeed. Med.* **2017**, *12*, 20–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Chauhan, A.; Kumar, M.; Tripathi, S.; Singh, S.N.; Singh, V.K. Breastfeeding rates at discharge for very low birthweight neonates and their determinants: An observational study from a tertiary care neonatal intensive care unit in India. *J. Paediatr. Child Health* **2022**, *58*, 1653–1660. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Jiang, X.; Jiang, H. Factors associated with post NICU discharge exclusive breastfeeding rate and duration amongst first time mothers of preterm infants in Shanghai: A longitudinal cohort study. *Int. Breastfeed. J.* **2022**, *17*, 34. [[CrossRef](#)]
47. Seshadri, N.; Kim, L.Y.; McGrath-Morrow, S.A.; Collaco, J.M. Human Milk Cessation in the NICU in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Perinatol.* **2021**. *ahead of print.* [[CrossRef](#)]
48. Kim, L.Y.; McGrath-Morrow, S.A.; Collaco, J.M. Impact of breast milk on respiratory outcomes in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* **2019**, *54*, 313–318. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

13. PROYECTOS FUTUROS Y NUEVAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

13. PROYECTOS FUTUROS Y NUEVAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN

El proyecto inicial de estudio que configura esta tesis se completará con el análisis de los factores relacionados con la supervivencia y la supervivencia sin MNM. Durante el año 2023 surgió la oportunidad de llevar a cabo esta parte del estudio mediante técnicas de inteligencia artificial (IA) en colaboración con investigadoras de ISGlobal.

13.1 Resumen del nuevo proyecto

La hipótesis del estudio es que la supervivencia y la supervivencia sin MNM en los RN prematuros nacidos en el límite de la viabilidad en España han aumentado sólo de forma discreta en la última década. Y que la morbimortalidad depende en gran medida de factores modificables que implican una conducta perinatal activa (corticoides prenatales, RCPN en sala de partos, traslado prenatal a centro de nivel asistencial adecuado). Otros factores inherentes a la condición del RN en sus primeros días de vida pueden ser también determinantes en la supervivencia y la supervivencia sin MNM. Su identificación podría permitir mejorar las prácticas asistenciales y ofrecer a las familias una información sobre el pronóstico de mejor calidad.

La IA utiliza una gran cantidad de datos de pacientes para identificar posibles riesgos de salud con una precisión notable, lo que permite predecir resultados negativos y salvar vidas. Los algoritmos de aprendizaje automático pueden detectar proactivamente signos tempranos de afecciones, permitiendo a los médicos brindar tratamientos oportunos y mejorar los resultados de los pacientes. Resultados preliminares de nuestro grupo indican que la IA puede ser una herramienta útil en la

predicción de la supervivencia de los RN, lo que ayuda en la toma de decisiones críticas en la atención neonatal. Los análisis utilizando la IA explicativa permiten comprender los factores y biomarcadores predictivos de supervivencia relevantes para la mejora del cuidado prenatal. Este proyecto se llevará a cabo como una colaboración multidisciplinar entre el equipo médico de la Unidad de Neonatología del *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol* y el equipo de Ciencia de Datos Biomédicos del Instituto de Salud Global (ISGlobal).

13.2. Objetivos

Analizar los factores relacionados, incluyendo los relacionados con el manejo perinatal, con los grupos de RN incluidos en la base de datos SEN1500 en el periodo 2004-2019 y nacidos entre las 22 y las 26sg:

- Supervivencia vs no supervivencia
- Supervivencia sin MNM versus supervivencia con MNM

13.3. Metodología

Análisis estadístico de los datos recogidos retrospectivamente. Como variables principales se definen supervivencia y supervivencia sin MNM al alta. Se realizará un análisis comparativo entre las variables principales del resto de variables recogidas: número de provincia, número de hospital, número de año, PN, EG, sexo, parto múltiple, FIV, lugar de nacimiento (externo/interno), nivel asistencial de la UCIN (UCIN de alta actividad ,con 50 o más ingresos de prematuros de muy bajo peso al año; UCIN de baja actividad con menos de 50 ingresos de prematuros de muy bajo peso al año), temperatura al ingreso, cuidados prenatales, etnia de la madre, edad de la madre, esteroides prenatales, antibioterapia materna intraparto, corioamnionitis, tipo de parto, Test de Apgar a 1', Test de Apgar a 5', conducta activa en sala de partos, patología hipertensiva del embarazo, sulfato de magnesio antenatal, diabetes materna, índice CRIB, VMI, VAFO, FiO2 máxima, Presión media en vía aérea máxima, duración

de VMI, número de dosis de surfactante, inotrópicos para hipotensión, esteroides para DBP, NOi, tratamiento médico del DAP, tratamiento quirúrgico del DAP, neumotórax, sepsis temprana, sepsis tardía, lactancia materna exclusiva al alta, lactancia mixta al alta.

En primer lugar, se realizará un análisis exploratorio no supervisado para identificar patrones, variabilidad y correlaciones en los datos de los recién nacidos prematuros extremos. A continuación, se aplicarán algoritmos de aprendizaje automático Machine learning (ML) para predecir el análisis de supervivencia en recién nacidos prematuros y entrenar árboles/subgrupos de supervivencia teniendo en cuenta la comorbilidad. Se estimarán los riesgos proporcionales de Cox (Cox Proportional Hazards) y las medidas log-rank para comparar las curvas de supervivencia con o sin comorbilidad. Por último, aplicaremos algoritmos de explicabilidad de IA, como SHAP o LIME para identificar las principales características de interés que informan la predicción de la supervivencia en recién nacidos prematuros, lo que puede proporcionar nuevos conocimientos e hipótesis para futuros proyectos.

13.4. Evolución del nuevo proyecto

Se ha llevado a cabo ya un primer estudio que analiza factores relacionados con supervivencia y supervivencia sin lesión cerebral mayor (LCM), definida como HIV grado 3 o superior y/o LPV. Los resultados preliminares fueron presentados en forma de póster en el XXIX Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal de la SENEo (Santiago de Compostela 4-6 octubre 2023), y se muestran en la Figura 13.

Resumen del póster

Introducción: Con la finalidad de conocer que factores influyen en la supervivencia y la supervivencia sin LCM, se desarrollaron modelos predictivos en una cohorte de 8080 RN prematuros de 22 a 26sg registrados en la red nacional SEN1500 en el periodo 2004-2019.

Resultados: La supervivencia global fue del 59% (n:4752), y la supervivencia sin LCM fue del 79.6% (n:3783). Se observó un aumento de supervivencia en el periodo de estudio: del 50% en 2004 a 75% en 2019.

El mejor algoritmo de *machine learning* para predecir la supervivencia y la supervivencia sin LCM en las primeras horas tras el nacimiento, fue el *Gradient Boosting*. El modelo mostró buena especificidad, precisión y capacidad explicativa. Predice de forma robusta la supervivencia, y de forma más modesta la supervivencia sin lesión cerebral mayor.

Entre las variables con más peso en la predicción de supervivencia destacan el índice CRIB y la EG. Seguidas de la temperatura al ingreso (la normotermia al ingreso), y el uso de soporte ventilatorio no invasivo en la sala de partos. El resultado del test de Apgar a los 5 minutos tiene más valor predictivo que el resultado del test de Apgar al minuto.

Las variables más informativas que contribuyen a predecir supervivencia sin LCM son: un índice de CRIB bajo, la mayor EG, la temperatura al ingreso, el resultado del test de Apgar a 1 y a 5 minutos, la ausencia de corioamnionitis y la administración de corticoides prenatales.

Conclusiones: Este estudio ofrece la oportunidad de identificar factores que permitan mejorar el manejo perinatal y los resultados en los RN prematuros nacidos en los límites de la viabilidad.

Inteligencia artificial en la predicción de supervivencia de niños nacidos en los límites de la viabilidad en España

Gemma Ginovart Galiana ¹, Karen Dos Santos Gonçalves ² (karen.goncalves@isglobal.org), Roser Porta Ribera ¹, Paula Petrone ² (paula.petrone@isglobal.org)
Paula Sol Ventura Wichner ^{1,2} (paulasol.ventura@isglobal.org)
¹Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. ²ISGlobal, Barcelona



Figura 13. Póster presentado en XXIX Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal, Santiago de Compostela, 4-6/10/23.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Bagenal J, Burlton B, Costalas F, Gomersall B, Palmer J, Preyzner P. The 2022 Wakley Prize: compassion and connection. *Lancet*. 2022; 399(10344):2333-2334.
- [2] Mercurio MR. The ethics of newborn resuscitation. *Semin Perinatol*. 2009; 33(6):354-633.
- [3] de Boer A, De Proost L, de Vries M, Hogeveen M, Verweij EJTJ, Geurtzen R. Perspectives of extremely prematurely born adults on what to consider in prenatal decision-making: a qualitative focus group study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Sep 19:fetalneonatal-2023-325997
- [4] Stark AR, Adamkin DH, Batton DG, Bell EF, Bhutani VK, Denson SE, et al. Noninitiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns. *Pediatrics*. 2007; 119(2):401-403.
- [5] Zeballos Sarrato G, Avila-Alvarez A, Escrig Fernández R, et al. Spanish guide for neonatal stabilization and resuscitation 2021: Analysis, adaptation and consensus on international recommendations. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022; 96(2): 145.e1-145.e9.
- [6] Lau C, Ambalavanan N, Chakraborty H, Wingate MS, Carlo WA. Extremely low birth weight and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2013;131(5): 855-60.
- [7] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008; 371(9606):75-84.
- [8] Morgan AS, Mendonça M, Thiele N, David AL. Management and outcomes of extreme preterm birth. *BMJ*. 2022;376: e055924

- [9] Serrano MM, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, et al. Asociación Española de Pediatría. SEN1500, diseño y desarrollo del registro de niños de menos de 1.500 g al nacer en España. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68(2):181-188.
- [10] Arzuaga BH, Cummings CL. Deliveries at extreme prematurity: Outcomes, approaches, institutional variation, and uncertainty. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(2) 182-187.
- [11] Zeballos-Sarrato S, Villar-Castro S, Zeballos-Sarrato G, Ramos-Navarro C, González-Pacheco N, Sánchez Luna M. Survival estimations at the limit of viability. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(22):3660-3664.
- [12] Rysavy MA, Marlow N, Doyle LW, Tyson JE, Serenius F, Iams JD, et al. Reporting outcomes of extremely preterm births. *Pediatrics*, 2016;138(3): e20160689
- [13] Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive Care for Extreme Prematurity-Moving Beyond Gestational Age. *N Engl J Med*. 2008;358(16): 1672-1681.
- [14] Brunkhorst J, Weiner J, Lantos J. Infants of borderline viability: The ethics of delivery room care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(5): 290-295.
- [15] Lundgren P, Morsing E, Hård AL, et al. National cohort of infants born before 24 gestational weeks showed increased survival rates but no improvement in neonatal morbidity. *Acta Paediatr*. 2022;111(8):1515-1525.
- [16] Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2017;139(3):e20161821.
- [17] Farooqi A, Hakansson S, Serenius F, et al. One-year survival and outcomes of infants born at 22 and 23 weeks of gestation in

- Sweden 2004-2007, 2014-2016 and 2017-2019. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023;109(1):10-17
- [18] Boland RA, Cheong JLY, Stewart MJ, Doyle LW. Temporal changes in rates of active management and infant survival following live birth at 22-24 weeks» gestation in Victoria. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2021;61(4): 528-535.
- [19] Kaempf JW, Guillen U, Litt JS, Zupancic JAF, Kirpalani H. Change in neurodevelopmental outcomes for extremely premature infants over time: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023: 108(5):458-463.
- [20] Searle JR. Consciousness. *Annu Rev Neurosci.* 2000; 23:557-578.
- [21] Padilla N, Lagercrantz H. Making of the mind. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):883-92.
- [22] Reid VM, Dunn K, Young RJ, Amu J, Donovan T, Reissland N. The human fetus preferentially engages with face-like visual stimuli. *Current Biology.* 2017;27(12): 1825-1828.
- [23] Lantos JD. Ethical implications of the shifting borderline of viability. *Semin Perinatol.* 2022;46(2): 151531.
- [24] Marlow N. Keeping up with outcomes for infants born at extremely low gestational ages. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3): 207-208.
- [25] Schaffer A AM. Diseases of the newborn. Philadelphia (PA): *Saunders*; 1971.
- [26] Briceño-Pérez C, Reyna-Villasmil E, Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234: 32-37.
- [27] Willson DF, Chess PR, Notter RH. Surfactant for pediatric acute lung injury. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(3): 545-ix.

- [28] Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1): 3-23.
- [29] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104): 1770-1780.
- [30] Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of intraamniotic infection. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2): e95-e101.
- [31] Sindelar R, Nakanishi H, Stanford AH, Colaizy TT, Klein JM. Respiratory management for extremely premature infants born at 22 to 23 weeks of gestation in proactive centers in Sweden, Japan, and USA. *Semin Perinatol*. 2022;46(1)151540.
- [32] Motojima Y, Nishimura E, Kabe K, Namba F. Management and outcomes of periviable neonates born at 22 weeks of gestation: a single-center experience in Japan 2023. *J Perinatol*. 2023;43(11):1385-1391.
- [33] Mehler K, Oberthuer A, Keller T, Becker I, Valter M, Roth B, et al. Survival among infants born at 22 or 23 weeks» gestation following active prenatal and postnatal care. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(7):671-617.
- [34] Håkansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Högberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics*. 2004;114(1):58-64.
- [35] Kyser KL, Morriss FH, Bell EF, Klein JM, Dagle JM. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2012;119(4): 795-800.
- [36] Pescador MI, Zeballos SE, Ramos C, Sánchez-Luna M. Limit of viability: where are we and where are we going? *Rev Med Clin Condes*. 2021;32: 656-63.

- [37] Zeballos Sarrato G, Salguero García E, Aguayo Maldonado J, et al. Changes in the international recommendations on neonatal stabilisation and resuscitation (2015). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2017;86(1): 51. e1-51. e9.
- [38] Santhakumaran S, Statnikov Y, Gray D, Battersby C, Ashby D, Modi N. Survival of very preterm infants admitted to neonatal care in England 2008-2014: time trends and regional variation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(3): F208-215.
- [39] Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: Center variation. *Pediatrics*. 2006;118(4): e1130-e1138
- [40] Gallagher K, Martin J, Keller M, Marlow N. European variation in decision-making and parental involvement during preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(3): F245-F249.
- [41] Rysavy MA, Li L, Bell EF, et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2015;372(19): 1801-1811.
- [42] Bonet M, Cuttini M, Piedvache A, et al. Changes in management policies for extremely preterm births and neonatal outcomes from 2003 to 2012: two population-based studies in ten European regions. *BJOG*. 2017;124(10): 1595-1604.
- [43] Domellöf M, Jonsson B. The Swedish approach to management of extreme prematurity at the borderline of viability: A historical and ethical perspective. *Pediatrics*. 2018;142(Suppl 1): S533-S538.
- [44] Kono Y, Yonemoto N, Nakanishi H, Kusuda S, Fujimura M. Changes in survival and neurodevelopmental outcomes of infants born at <25 weeks» gestation: A retrospective observational study in tertiary centres in Japan. *BMJ Paediatr Open*. 2018;2(1):3000211.

- [45] Zegers MJ, Hukkelhoven CWPM, Uiterwaal CSPM, Kollée LAA, Groenendaal F. Changing Dutch approach and trends in short-term outcome of periviable preterms. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(5): F391-F396.
- [46] Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks» gestation in France in 2011 results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3): 230-238.
- [47] Casper C, Kuhn P. The care of extremely preterm infants: A French view of the Swedish experience]. *Arch Pediatr.* 2017;24(11):1123-1128.
- [48] Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE. Survival of Infants Born at periviable gestational ages. *Clin Perinatol.* 2017;44(2): 287-303.
- [49] Kono Y, Rysavy MA, Nakanishi H, Kusuda S. Outcomes of infants born at periviable gestations in Japan. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1694-1995.
- [50] Serenius F, Sjörs G, Blennow M, et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr.* 2014;103(1):27-37.
- [51] Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3): F181-F188.
- [52] Kollée LAA, Cuttini M, Delmas D, et al. Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: Results of the MOSAIC study. *BJOG.* 2009;116(11): 1481-1491.
- [53] Van Reempts P, Gortner L, Milligan D, et al. Characteristics of neonatal units that care for very preterm infants in Europe: Results from the MOSAIC study. *Pediatrics.* 2007;120(4): e815-e825.

- [54] Base de datos central SEN1500. Sociedad Española de Neonatología. Disponible en: <https://gandalf09.informance.es/SEN1500/Inicio2>.
- [55] Tyson JE, Stoll BJ. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants. *Clin Perinatol*. 2003;30(2): 363-387.
- [56] Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: Day-specific estimates from a prospective study. *BMJ*. 2000;321(7271): 1259-1262.
- [57] Lynch CD, Zhang J. The research implications of the selection of a gestational age estimation method. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21 Suppl 2: 86-96.
- [58] Hendriks MJ, Lantos JD. Fragile lives with fragile rights: Justice for babies born at the limit of viability. *Bioethics*. 2018; 32(3):205-214.
- [59] Rysavy MA, Horbar JD, Bell EF, et al. Assessment of an updated neonatal research network extremely preterm birth outcome Model in the Vermont Oxford Network. *JAMA Pediatr*. 2020;174(5): e196294.
- [60] Corchia C, Ferrante P, Da Fre M, et al. Cause-specific mortality of very preterm infants and antenatal events. *J Pediatr*. 2013;162(6):1125-32. e11324.
- [61] García-Muñoz Rodrigo F, Fabres J, Tapia JL, et al. Factors associated with survival and survival without major morbidity in very preterm infants in two neonatal networks: SEN1500 and NEOCOSUR. *Neonatology*. 2021;118(3): 289-296.
- [62] Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2): 481-487.

- [63] Adams M, Berger TM, Borradori-Tolsa C, et al. Association between perinatal interventional activity and 2-year outcome of Swiss extremely preterm born infants: A population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(3): e024560.
- [64] International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International. Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-999.
- [65] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-1729.
- [66] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.
- [67] Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-534.
- [68] De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res*. 1992;49(1):1-6.
- [69] McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;12(12): CD004454.
- [70] Wapner RJ. Antenatal corticosteroids for periviable birth. *Semin Perinatol*. 2013;37(6): 410-413.
- [71] Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal corticosteroid therapy before 24 weeks of gestation. A systematic review and metanalysis. *Obstet Gynecol*. 2016;127(4): 715-725.
- [72] Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr*. 2011;159(1): 110-14. e1.

- [73] Rysavy MA, Mehler K, Oberthür A, et al. An Immature Science: Intensive Care for Infants Born at ≤ 23 Weeks of Gestation. *J Pediatr*. 2021; 233:16-25. e1
- [74] Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 Weeks» gestation. *JAMA Netw Open*. 2018;1: e183235.
- [75] Figueras-Aloy J, Serrano MM, Rodríguez JP, et al. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23- to 28-week gestational age preterm infants. *Am J Perinatol*. 2005;22(8):441-448.
- [76] Rysavy MA, Bell EF, Iams JD, et al. Discordance in antenatal corticosteroid use and resuscitation following extremely preterm birth. *J Pediatr*. 2019;208: 156-162.e5.
- [77] Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: Prospective cohort study. *BMJ (Online)*. 2017;356: j1039
- [78] Vidavalur R, Hussain Z, Hussain N. Association of survival at 22 weeks» gestation with use of antenatal corticosteroids and mode of delivery in the United States. *JAMA Pediatr*. 2023;177(1):90-93.
- [79] Chawla S, Wyckoff MH, Rysavy MA, et al. Association of antenatal steroid exposure at 21 to 22 weeks of gestation with neonatal survival and survival without morbidities. *JAMA Netw Open*. 2022;5: e2233331.
- [80] Naeye RL, Burt LS, Wright DL, Blanc WA, Tatter D. Neonatal mortality, the male disadvantage. *Pediatrics*. 1971;48(6): 902-906.
- [81] Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM. Sex Differences in Mortality and Morbidity of Infants Born at Less than 30 Weeks» Gestation. *Pediatrics*. 2018; 142(6): e20182352.

- [82] Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: The newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(3): F182-F185.
- [83] Peacock JL, Marston L, Marlow N, Calvert SA, Greenough A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res.* 2012;71(3): 305-310.
- [84] Ito M, Tamura M, Namba F. Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Int.* 2017;59(8):898-905.
- [85] Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta.* 2010;31 Suppl: S33-S39.
- [86] Vento M, Aguar M, Escobar J, et al. Antenatal steroids and antioxidant enzyme activity in preterm infants: influence of gender and timing. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(12):2945-55.
- [87] Vento M, Cubells E, Escobar JJ, et al. Oxygen saturation after birth in preterm infants treated with continuous positive airway pressure and air: assessment of gender differences and comparison with a published nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(3): F228-232.
- [88] Bhaumik U, Aitken I, Kawachi I, Ringer S, Orav J, Lieberman E. Narrowing of sex differences in infant mortality in Massachusetts. *J Perinatol.* 2004;24(2):94-9.
- [89] Jones HP, Karuri S, Cronin CMG, et al. Actuarial survival of a large Canadian cohort of preterm infants. *BMC Pediatr.* 2005;5: 40-52.
- [90] Kent AL, Wright IMR, Abdel-Latif ME, Bowen J, Bajuk B, Vincent T. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics.* 2012;129(1): 124-131.

- [91] García-Muñoz Rodrigo F, Fabres JG, Zozaya Nieto C, et al. Survival and survival without major morbidity seem to be consistently better through gestational age in 24- to 30-week gestational age very-low-birth-weight female infants compared to males. *Neonatology*. 2022;119(5):585-593.
- [92] EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010;99(7):978-992.
- [93] Sacchi C, O'Muircheartaigh J, Batalle D, et al. Neurodevelopmental outcomes following intrauterine growth Restriction and very preterm birth. *J Pediatr*. 2021;238: 135-44. e10.
- [94] Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. 2016;594(4):807-823.
- [95] Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):481-487.
- [96] Soudée S, Vuillemin L, Alberti C, et al. Fetal growth restriction is worse than extreme prematurity for the developing lung. *Neonatology*. 2014;106(4):304-310.
- [97] Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020;174(8):772-778.
- [98] Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. MOSAIC Research Group. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010;157(5):733-739. e1.

- [99] Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, Blondel B, Künzel W, Cuttini M, et al. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: Results from a population-based European cohort. *Hum Reprod.* 2010;25(4):1035-1043.
- [100] Shinwell ES, Blickstein I, Lusky A, Reichman B. Excess risk of mortality in very low birthweight triplets: a national, population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1): F36-F40.
- [101] Petit N, Cammu H, Martens G, Papiernik E. Perinatal outcome of twins compared to singletons of the same gestational age: A case-control study. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(1):88-93.
- [102] Porta R, Capdevila E, Botet F, et al. Morbidity and mortality of very low birth weight multiples compared with singletons. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(3):389-397.
- [103] Shinwell ES, Haklai T, Eventov-Friedman S. Outcomes of multiples. *Neonatology.* 2008;95(1): 6-14.
- [104] Ballabh P, Lo ES, Kumari J, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(1):39-45.
- [105] Lee SK, Lee SK, Shah PS. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(4): 482.e1-48229.
- [106] Vaz A, Malheiro MF, Severo M, Rodrigues T, Guimarães H, Montenegro N. Effect of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm singletons and twins. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(6):754-760.
- [107] Vasak B, Verhagen JJ, Koenen S V, et al. Lower perinatal mortality in preterm born twins than in singletons: a nationwide study from The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):161.e1-161.e9.

- [108] Yeo KT, Lee QY, Quek WS, Wang YA, Bolisetty S, Lui K. Trends in morbidity and mortality of extremely preterm multiple gestation newborns. *Pediatrics*. 2015;136(2):263-271.
- [109] Ray B, Platt MPW. Mortality of twin and singleton livebirths under 30 weeks» gestation: A population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(2):F140-F143.
- [110] Sasaki Y, Ishikawa K, Yokoi A, et al. Short- and long-term outcomes of extremely preterm infants in Japan according to outborn/inborn birth status. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(10):963-969.
- [111] Fang JL, Mara KC, Weaver AL, Clark RH, Carey WA. Outcomes of outborn extremely preterm neonates admitted to a NICU with respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(1): F33-40.
- [112] Helenius K, Longford N, Lehtonen L, Modi N, Gale C. Neonatal Data Analysis Unit and the United Kingdom Neonatal Collaborative. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ*. 2019;367-377.
- [113] Amer R, Moddemann D, Seshia M, et al. Neurodevelopmental outcomes of infants born at <29 weeks of gestation admitted to Canadian neonatal intensive care units based on location of birth. *J Pediatr*. 2018;196:31-37.e1.
- [114] Morgan AS, Foix L'hélias L, Diguisto C, et al. Intensity of perinatal care, extreme prematurity and sensorimotor outcome at 2 years corrected age: evidence from the EIPAGE-2 cohort study. *BMC Med*. 2018;16(1):227.
- [115] Ancel P-Y, Goffinet F; EIPAGE 2 Writing Group. EIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014;14:97

- [116] Lemyre B, Moore G. Counselling and management for anticipated extremely preterm birth. *Paediatrics and Child Health*. 2017;22(6):334-341
- [117] Extreme prematurity Clinical guidance draft for public consultation consultation 2 Safer Care Victoria Extreme prematurity. 2020. Disponible en: www.safercare.vic.gov.au/sites/default/files/202007/Extreme%20Prematurity%20Guideline%20DRAFT%20FOR%20PUBLIC%20CONSULTATION_2.pdf.
- [118] Queensland Clinical Guidelines Maternity and Neonatal Clinical Guideline Perinatal care of the extremely preterm baby. 2020. Disponible en: www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/142259/g-viability.pdf
- [119] Ancel PY, Breart G, Bruel H, et al. Propositions for perinatal care at extremely low gestational ages - Working group on "Extremely low gestational ages" for SFMP, CNGOF, and SFN. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020;48(12):850-857.
- [120] DeProost L, Verweij EJT, Ismaili M'hamdi H, Reiss IKM, Steegers EAP, Geurtzen R, et al. The Edge of Perinatal Viability: Understanding the Dutch Position. *Front Pediatr*. 2021;9:634290
- [121] Mactier H, Bates SE, Johnston T, et al. Perinatal management of extreme preterm birth before 27 weeks of gestation: a framework for practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(3):232-239.
- [122] Humberg A, Härtel C, Rausch TK, et al. Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(2):190-195
- [123] Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Parto pretérmino. Guía de Asistencia Práctica. *Prog Obstet Ginecol*. 2020;63:283-321.

- [124] Guinsburg R, Branco De Almeida MF, Dos Santos Rodrigues Sadeck L, et al. Proactive management of extreme prematurity: Disagreement between obstetricians and neonatologists. *Journal of Perinatology*. 2012;32(12):913-919.
- [125] Di Stefano LM, Wood K, Mactier H, Bates SE, Wilkinson D. Viability and thresholds for treatment of extremely preterm infants: Survey of UK neonatal professionals. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(6):F596-F602.
- [126] Gallagher K, Shaw C, Parisaei M, Marlow N, Aladangady N. Attitudes About Extremely Preterm Birth Among Obstetric and Neonatal Health Care Professionals in England. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2241802.
- [127] Boland RA, Cheong JLY, Stewart MJ, Kane SC, Doyle LW. Disparities between perceived and true outcomes of infants born at 23-25 weeks» gestation. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2022;62(2):255-262.
- [128] Mercer BM. Mode of delivery for periviable birth. *Semin Perinatol*. 2013;37(6):417-421.
- [129] Grabovac M, Karim JN, Isayama T, Liyanage SK, McDonald SD. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses. *BJOG*. 2018;125(6):652-663.
- [130] Tonismae TR, Tucker Edmonds B, Bhamidipalli SS, et al. Intention to treat: obstetrical management at the threshold of viability. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100096.
- [131] Lantos JD. Ethical issues in treatment of babies born at 22 weeks of gestation. *Arch Dis Child*. 2021;106(12):1155-1157.
- [132] García Ron A, Arriola Pereda, Machado Casas IS, et al. Parálisis cerebral. *Prot diagn ter pediatr*. 2022;1:103-114. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11.pdf

- [133] Balasundaram P, Avulakunta ID. Bayley Scales Of Infant and Toddler Development. [Updated 2022 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567715/>
- [134] Torchin H, Morgan AS, Ancel PY. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(3):101109.
- [135] Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: The EPICure studies. *BMJ.* 2012;345:e7961.
- [136] Serenius F, Källén K, Blennow M, et al. Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants at 2.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. *JAMA.* 2013;309(17):1810-1820.
- [137] Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, et al. Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2018;141(5):e20173091.
- [138] Ding S, Lemyre B, Daboval T, Barrowman N, Moore GP. A meta-analysis of neurodevelopmental outcomes at 4-10 years in children born at 22-25 weeks gestation. *Acta Paediatr.* 2019;108(7):1237-1244.
- [139] Grupo de Seguimiento de la Sociedad Española de Neonatología. Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1500 g o menor de 32 semanas de gestación. Madrid: 2017. Disponible en: www.seneo.es/images/site/publicaciones/libros/Protocolo-Seguimiento_recien_nacido_SENeo-OK-web.pdf
- [140] Loureiro B, Agut T, Boronat N, Martínez-Biarge M. Medium to long-term follow-up of premature children and their families in Spain. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;91(3):139-141.

- [141] Céspedes MC, Linde Á, Perapoch J, et al. Resultados del programa de seguimiento de los prematuros extremos nacidos en los límites de la viabilidad (24 y 25 semanas de edad gestacional. *Pediatr Cat.* 2007;67:173-178.
- [142] García-Muñoz Rodrigo F, Díez Recinos AL, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M. Changes in perinatal care and outcomes in newborns at the limit of viability in Spain: The EPI-SEN study and the SEN1500 network of the Spanish neonatal society (Sociedad Española de Neonatología). *Neonatology.* 2015;107(2):120-129.
- [143] Davis E, Waters E, Mackinnon A, et al. Paediatric quality of life instruments: A review of the impact of the conceptual framework on outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(4):311-318.
- [144] Grange A, Bekker H, Noyes J, Langley P. Adequacy of health-related quality of life measures in children under 5 years old: Systematic review. *J Adv Nurs.* 2007;59(3):197-220.
- [145] Saigal S, Tyson J. Measurement of quality of life of survivors of neonatal intensive care: critique and implications. *Semin Perinatol.* 2008;32(1):59-66.
- [146] Cummings J. Antenatal counseling regarding resuscitation and intensive care before 25 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2015;136(3):588-595.
- [147] Feltman DM, Fritz KA, Datta A, Carlos C, et al. Antenatal periviability counseling and decision making: a retrospective examination by the investigating Neonatal Decisions for Extremely Early Deliveries Study Group. *Am J Perinatol.* 2020;37(2):184-195.
- [148] Syltern J, Markestad T. Norwegian paediatric residents surveyed on whether they would want life support for their own extremely preterm infant. *Acta Paediatr.* 2023;112(4):645-646.

- [149] Kharrat A, Moore GP, Beckett S, Nicholls SG, Sampson M, Daboval T. Antenatal consultations at extreme prematurity: A systematic review of parent communication needs. *J Pediatr.* 2018;196:109-115.e7.
- [150] Gaucher N, Nadeau S, Barbier A, Janvier A, Payot A. Personalized antenatal consultations for preterm labor: responding to mothers» expectations. *J Pediatr.* 2016;178:130-134.e7.
- [151] Porta R, Ginovart G. Consulta prenatal. Protocolos de la Sociedad Española de Neonatología 2033. Disponible en: www.seneo.es/index.php/publicaciones/protocolos-de-la-seneo-2023
- [152] Allen G, Laventhal N. Ethics case. Should long-term consequences of NICU care be discussed in terms of prognostic uncertainty or possible harm? *AMA J Ethics.* 2017;19(8):743-752.
- [153] Tan AHK, Shand AW, Marsney RL, et al. When should intensive care be provided for the extremely preterm infants born at the margin of viability? A survey of Australasian parents and clinicians. *J Paediatr Child Health* 2021;57(1):52-57.
- [154] Staub K, Baardsnes J, Hébert N, Hébert M, Newell S, Pearce R. Our child is not just a gestational age. A first-hand account of what parents want and need to know before premature birth. *Acta Paediatr.* 2014;103(10):1035-1038.
- [155] Gaucher N, Nadeau S, Barbier A, Payot A. Antenatal consultations for preterm labour: How are future mothers reassured? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(1):F36-42.
- [156] Haward MF, Gaucher N, Payot A, Robson K, Janvier A. Personalized decision making: practical recommendations for antenatal counseling for fragile neonates. *Clin Perinatol.* 2017;44(2):429-445.

- [157] Studer EM, Marc-Aurele KL. Lost in explanation: Lessons learned from audio-recordings and surveys of the antenatal consultation. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(4):393-400.
- [158] Hilder J, Stubbe M, MacDonald L, Abels P, Dowell AC. Communication in high risk ante-natal consultations: A direct observational study of interactions between patients and obstetricians. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):493
- [159] von Hauff P, Long K, Taylor B, van Manen MA. Antenatal consultation for parents whose child may require admission to neonatal intensive care: A focus group study for media design. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:103.
- [160] Moussa A, Raghavan R, Albersheim SG. Learning the skill of antenatal consultation at the threshold of viability: a framework for trainees. *Annals of Pediatrics & Child Health.* 2015;3(3): 1060-1068.
- [161] Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(3):101345.
- [162] Darlow BA, Husain S. Primary prevention of ROP and the oxygen saturation targeting trials. *Semin Perinatol.* 2019;43(6):333-340.
- [163] Gross M, Engel C, Trotter A. Evaluating the effect of a neonatal care bundle for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Children (Basel).* 2021;8(4):257-267.
- [164] Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The impact of human Milk on necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(5):1322-34.
- [165] Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, et al. Enteral nutrition in preterm infants (2022): A position paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and invited experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):248-268.

- [166] Asociación Española de Bancos de leche. Disponible en: <https://www.aebhl.org/banco-de-leche/bancos-de-leche-en-espana>.
- [167] Sánchez Luna M, Caballero Martin S, Sánchez Gómez-de-Organ C. Human milk bank and personalized nutrition in the NICU: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1327-1333.
- [168] Porta R, Miralles N, Paltrinieri A, et al. A Breast milk pump at the bedside: a project to increase milk production in mothers of very low birth weight infants. *Breastfeed Med*. 2021;16(4):309-312.
- [169] Miller J, Tonkin E, Damarell RA, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients*. 2018;10(6):707.
- [170] Raghuveer TS, Zackula R. Strategies to prevent severe retinopathy of prematurity: a 2020 update and meta-analysis. *Neoreviews*. 2020;21(4):e249-e263
- [171] Ginovart G, Gich I, Verd S. Human milk feeding protects very low-birth-weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(33):3790-3795.
- [172] Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. 2018;196(2):129-138.
- [173] Wang J, Dong W. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene*. 2018;678:177-83.
- [174] Ofman G, Tipple TE. Antioxidants & bronchopulmonary dysplasia: Beating the system or beating a dead horse? *Free Radic Biol Med*. 2019;142:138-145.
- [175] Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal (Actualizado julio 2012). *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55:465-78.

- [176] Izquierdo M, Iriando M, Ruiz C, et al. Survey of neonatal resuscitation practices showed post-training improvements but need to reinforce preterm management, monitoring and adrenaline use. *Acta Paediatr.* 2017;106(6):897-903.
- [177] Avila-Alvarez A, Zozaya C, Pértega-Diaz S, et al. Temporal trends in respiratory care and bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants over a 10-year period in Spain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(2):F143-149.
- [178] Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatr.* 2012;101(12):1232-1239.
- [179] Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):723-730.
- [180] Kemp MW, Schmidt AF, Jobe AH. Optimizing antenatal corticosteroid therapy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019;24(3):176-81.
- [181] Janvier A, Baardsnes J, Hebert M, Newell S, Marlow N. Variation of practice and poor outcomes for extremely low gestation births: Ordained before birth? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):F470-F471.
- [182] Chen X, Lu T, Gould J, , et al. Active treatment of infants born at 22-25 weeks of gestation in California, 2011-2018. *J Pediatr.* 2022;249:67-74.
- [183] Shah PS, Lui K, Sjörs G, et al. Neonatal outcomes of very low birth weight and very preterm neonates: an international comparison. *J Pediatr.* 2016;177:144-152.e6.

- [184] Norman M, Hallberg B, Abrahamsson T, et al. Association between Year of Birth and 1-Year Survival among Extremely Preterm Infants in Sweden during 2004-2007 and 2014-2016. *JAMA*. 2019;321(12):1188-99.
- [185] Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network, Japan. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks» gestation. *Pediatrics*. 2013;132(1): 62-71.
- [186] Watkins PL, Dagle JM, Bell EF, Colaizy TT. Outcomes at 18 to 22 months of corrected age for infants born at 22 to 25 weeks of gestation in a center practicing active management. *J Pediatrics*. 2020;217:52-58.e1.
- [187] Lamau MC, Ruiz E, Merrer J, et al. A new individualized prognostic approach to the management of women at risk of extreme preterm birth in France: Effect on neonatal outcome. *Arch Pediatr*. 2021;28(5):366-373.
- [188] Smith LK, van Blankenstein E, Fox G, Seaton SE, Martínez-Jiménez M, Petrou S, et al. Effect of national guidance on survival for babies born at 22 weeks» gestation in England and Wales: population based cohort study. *BMJ Medicine*. 2023;2:e000579.
- [189] López Maestro M, Melgar Bonis A, De La Cruz-Bertolo J, Perapoch López J, Mosqueda Peña R, Pallás Alonso C. Cuidados centrados en el desarrollo. Situación en las unidades de neonatología de España. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2014;81(4):232-240.
- [190] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-1051.
- [191] Berger TM, Bachmann II, Adams M, Schubiger G. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate*. 2004;86(2):124-130.

- [192] Smith VC, Zupancic JAF, McCormick MC, et al. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr*. 2005;146(4):469-473.
- [193] Dysart K, Gantz MG, McDonald S, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-759.
- [194] Backes CH, Rivera BK, Pavlek L, Beer LJ, Ball MK, Zettler ET, et al. Proactive neonatal treatment at 22 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):158-174.
- [195] Morgan AS, Zeitlin J, Källén K, et al. Birth outcomes between 22 and 26 weeks» gestation in national population-based cohorts from Sweden, England and France. *Acta Paediatr*. 2022;111(1):59-75.
- [196] Alonso AS, Pértega Diaz S, Soto RS, Avila-Alvarez A. Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022;96(3):242-251.
- [197] Fanczal E, Berecz B, Szijártó A, Gasparics Á, Varga P. The prognosis of preterm infants born at the threshold of viability: Fog over the gray zone - population-based studies of extremely preterm infants. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926947.
- [198] Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Kramer BW, Villamor E. Donor human milk protects against bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(2):238-253.
- [199] Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Villamor E. Mother's own milk and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2019;7:224-233.

- [200] Yang X, Jiang S, Deng X, Luo Z, Chen A, Yu R. Effects of antioxidants in human milk on bronchopulmonary dysplasia prevention and treatment: a review. *Front Nutr.* 2022;924036.
- [201] Yee M, Buczynski BW, O'Reilly MA. Neonatal hyperoxia stimulates the expansion of alveolar epithelial type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(4):757-766.
- [202] Matos C, Ribeiro M, Guerra A. Breastfeeding: Antioxidative properties of breast milk. *J Appl Biomed.* 2015;13:169-180.
- [203] Karbasi S, Bahrami A, Asadi Z, et al. The association of maternal dietary quality and the antioxidant-proxidant balance of human milk. *Int Breastfeed J.* 2022;17(1):56-64.
- [204] Jeppesen DL, Hasselbach H, Lisse IM, Ersboll AK, Engelmann MD: T-lymphocyte subsets, thymic size and breastfeeding in infancy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(2):127-132.
- [205] Massaro GD, Radaeva S, Clerch LB, Massaro D. Lung alveoli: Endogenous programmed destruction and regeneration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;283(2):L305-L309.
- [206] Gianni ML, Roggero P, Colnaghi MR, et al. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: A prospective non-randomised interventional cohort study. *BMC Pediatr.* 2014;14:235-241.
- [207] Huang J, Zhang L, Tang J, et al. Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(2):F128-136.
- [208] Xu Y, Yu Z, Li Q, et al. Dose-dependent effect of human milk on Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):522-529.
- [209] Zhu Y, Chen X, Zhu J, Jiang C, Yu Z, Su A. Effect of first mother's own milk feeding time on the risk of moderate and severe

- bronchopulmonary dysplasia in infants with very low birth weight. *Front Pediatr.* 2022;10: 887028.
- [210] Peng W, Han J, Li S, et al. The association of human milk feeding with short-term health outcomes among chinese very/extremely low birth weight infants. *J Hum Lact.* 2022;38(4):670-677
- [211] Huang J, Zheng Z, Zhao XY, et al. Short-term effects of fresh mother's own milk in very preterm infants. *Matern Child Nutr.* 2023;19(1):e13430.
- [212] Briere CE, McGrath JM, Cong X, Brownell E, Cusson R. Direct-breastfeeding premature infants in the neonatal intensive care unit. *J Human Lact.* 2015;31(3):386-92.
- [213] Fleurant E, Schoeny M, Hoban R, et al. Barriers to human milk feeding at discharge of very-low-birth-weight infants: maternal goal setting as a key social factor. *Breastfeed Med.* 2017;12(1):20-27.
- [214] Chauhan A, Kumar M, Tripathi S, Singh SN, Singh VK. Breastfeeding rates at discharge for very low birthweight neonates and their determinants: An observational study from a tertiary care neonatal intensive care unit in India. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(9):1653-1660.
- [215] Kim LY, McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Impact of breast milk on respiratory outcomes in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(3):313-318.

15. ÍNDICE DE TABLAS

15. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Resumen de guías internacionales en manejo perinatal en los límites de la viabilidad	54
Tabla 2	Características de los pacientes y manejo perinatal por EG, primer estudio	88
Tabla 3	Características de la población, segundo estudio	93
Tabla 4	Tipo de manejo en la sala de partos, segundo estudio	93
Tabla 1s	Datos suplementarios, segundo estudio. Características de los RN que recibieron manejo activo	94
Tabla 2s	Datos suplementarios, segundo estudio. Tipo de manejo activo en sala de partos	95
Tabla 5	RN con manejo activo. Variables de morbilidad. Segundo estudio	96
Tabla 6	Características de la población total y comparación entre RN con DBP moderada-severa y RN sin DBP o con DBP leve. Tercer estudio	100
Tabla 7	Análisis multivariante de los factores asociados con DBP moderada-grave. Tercer estudio	101

16. ÍNDICE DE FIGURAS

16. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Supervivencia por edad gestacional en RN vivos según estudio de procedencia.	42
Figura 2	Supervivencia (%) por edades de gestación, SEN1500, 2010-2019	44
Figura 3	Proceso de toma de decisiones multidisciplinar, compartido con la familia en pacientes en el límite de la viabilidad	57
Figura 4	Diagrama de flujos de la población de estudio, primer estudio	87
Figura 5A y 5B	(5A) Proporción de pacientes que recibieron conducta activa. (5B) Proporción de los que sobrevivieron, estratificado por EG. Primer estudio	89
Figura 6	Supervivencia por EG en RN que recibieron conducta activa. Primer estudio	90
Figura 7	Tendencias temporales en conducta activa y supervivencia. Primer estudio.	91
Figura 8	Diagrama de flujo descriptivo del número de RN prematuros de 23sg nacidos vivos en los dos periodos. Segundo estudio	92
Figura 9A y 9B	(9A) Supervivencia al alta y supervivencia sin MNM (%) en RN con manejo activo. (9B) Supervivencia al alta y supervivencia sin MNM (%) según nivel de actividad de la UCIN	97
Figura 10	Diagrama de flujos de la población de estudio. Tercer estudio	98
Figura 11	Tasa de DBP moderada-grave (%) a lo largo del periodo de estudio. Tercer estudio	99
Figura 12	Alimentación con LM al alta en RN con DBP moderada-grave a lo largo del periodo de estudio. Tercer estudio	102
Figura 13	Póster presentado en XXIX Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal	165

17. ANEXOS

17. ANEXOS

Anexo 1. Dictamen del Comité de Ética e Investigación



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



Institut Català
de la Salut

DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, President del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta de realització del projecte d'investigació:

CODI	MicroSEN	REF.CEI	PI-21-051
TÍTOL	Morbimortalitat en els prematurs nascuts en els límits de la viabilitat a Espanya al període 2004-2019. Versió: 1.0 (06/02/2021)		
PROMOTOR	Servei de Pediatria (HUGTIP)		

i considera que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que l'estudi compleix amb els aspectes que es recullen a la Llei d'Investigació Biomèdica 14/2007.
- El procediment previst per al maneig de dades personals és adequat.
- La capacitat de l'investigador i els seus col·laboradors, així com els mitjans disponibles són apropiats per realitzar el projecte.
- En cas d'obtenció i processament de mostres biològiques, aquesta s'adequarà al que preveu el Reial Decret 1716/2011.

Que aquest Comitè ha decidit emetre DICTAMEN FAVORABLE en la reunió celebrada el dia 26/02/2021 acceptant que l'esmentat estudi sigui realitzat a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol per **Roser Porta Ribera** del servei de Pediatria com investigadora principal.

Que a l'esmentada reunió es van complir els requisits que estableix la legislació vigent perquè la decisió de l'esmentat CEI sigui vàlida.

Que el CEI de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol tant en la seva composició como en els seus procediments, compleix amb les normes de BPC (CHMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i que la **composició del CEI** és la indicada en l'**annex I**.

Que en el supòsit que algun membre del CEI sigui investigador principal o col·laborador de l'estudi avaluat, aquest s'absentarà de la reunió durant la deliberació i presa de decisió.

Signat a Badalona, a 26 de febrer de 2021

Dr. Magí Farré Albaladejo



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



Institut Català
de la Salut

ANNEX I: COMPOSICIÓ CEI HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

President

Farré Albaladejo, Magí. Farmacologia Clínica

Vicepresident

Oriol Rocafiguera, Albert. Hematologia i Hemoteràpia (ICO)

Secretària Tècnica

Fortes Villegas, Àngels. Filologia (IGTP)

Vocals

Alonso Fernández, Sergio. Infermeria

Benito Vives, M^a Asunción. Medicina-MBA. Experta en Protecció de dades

Berdasco Menéndez, María. Biologia (IJC)

Bret Garriga, Esteve. Representant del Pacient

Casanovas Cuellar, Cristina. Infermeria

Dachary Jiménez, Natàlia. Jurista

González Ares, Josep Antoni. Medicina Preventiva i Salut Pública (BSA)

Hernández Pérez, María. Neurologia

Jiménez López, Irene. Unitat d'Atenció a la Ciutadania

López Andrés, Anna. Farmacologia Clínica (IGTP)

Margelí Vila, Mireia. Oncologia Mèdica (ICO)

Montané Esteve, Eva. Farmacologia Clínica

Peláez de Loño, Jordi. Farmàcia (CATSALUT)

Prats Cabacés, Lluís. Radiofísica Hospitalària (ICO)

Puyalto de Pablo, Paloma. Radiologia

Romeu Fontanillas, Joan. Medicina Interna -VIH

Siles Baena, Adrián. Farmàcia Hospitalària



Germans Trias i Pujol
Hospital

Direcció Centre
Ctra. De Canyet, s/n
08916 Badalona



CONFORMITAT DE LA DIRECCIÓ DEL CENTRE

El Dr. Antoni Dávalos Errando, Director de centre de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, i vista l'autorització del Comitè d'Ètica de la Investigació.

CERTIFICA

Que coneix la proposta realitzada pel Servei de Pediatria (HUGTIP), per tal que sigui realitzat al nostre Centre l'estudi titulat:

"Morbimortalitat en els prematurs nascuts en els límits de la viabilitat a Espanya al període 2004-2019."

Codi de protocol: **MicroSEN**, versió: 1.0 (06/02/2021)

i que serà realitzat per **Roser Porta Ribera** del Servei de Pediatria com a investigadora principal.

Que està d'acord amb la seva viabilitat des del punt de vista econòmic.

Que accepta la realització d'aquest estudi al Centre.

Signat a Badalona a 26 de febrer de 2021

Dr. Antoni Dávalos Errando

Ref. CEI: PI-21-051

Anexo 2. Consentimiento de las revistas para el uso de las publicaciones en esta tesis doctoral

10/23/23, 6:47 PM

RightsLink Printable License

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Oct 23, 2023

This Agreement between Ms. Roser Porta ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5654870883306
License date	Oct 23, 2023
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ACTA PAEDIATRICA: NURTURING THE CHILD
Licensed Content Title	Active approach in delivery room and survival of infants born between 22 and 26 gestational weeks are increasing in Spain
Licensed Content Author	Roser Porta, Fermín García-Muñoz Rodrigo, Alejandro Avila-Alvarez, et al
Licensed Content Date	Dec 22, 2022
Licensed Content Volume	112
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	7
Type of use	Dissertation/Thesis

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>

1/6



Our Ref: ijmf03512418

11/11/2023

Dear Requester,

Thank you for your correspondence requesting permission to reproduce content from a Taylor & Francis Group journal content in your thesis to be posted on your university's repository.

We will be pleased to grant free permission on the condition that your acknowledgement must be included showing article title, author, full Journal title, and © copyright # [year], reprinted by permission of Informa UK Limited, trading as Taylor & Taylor & Francis Group, <http://www.tandfonline.com>

This permission does not cover any third party copyrighted work which may appear in the article by permission. Please ensure you have checked all original source details for the rights holder and if need apply for permission from the original rights holder.

Please note that this license **does not allow you to post our content on any other third-party websites.**

Please note permission does not provide access to our article, if you are affiliated to an institution and your institution holds a subscription to the content you are requesting you will be able to view the article free of charge, if your institution does not hold a subscription or you are not affiliated to an institution that has a subscription then you will need to purchase this for your own personal use as we do not provide our articles free of charge for research.

Thank you for your interest in our Journal.

With best wishes,

Taylor & Francis Journal Permissions

Web: www.tandfonline.com

4 Park Square, Milton Park, Abingdon, OX14 4RN

(+44 (0)20 8052 0600



The banner features the 'children' logo on the left, which includes a stylized blue icon of a child and the word 'children' in a lowercase, sans-serif font. Below the logo, it reads 'an Open Access Journal by MDPI'. On the right side, there is a square QR code. The main title of the article is centered in a bold, dark blue font: 'Human Milk Feeding Is Associated with Decreased Incidence of Moderate-Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants'. Below the title, the authors' names are listed: 'Sergio Verd; Roser Porta; Gemma Ginovart; Alejandro Avila-Alvarez; Fermín García-Muñoz Rodrigo; Montserrat Izquierdo Renau; Paula Sol Ventura'. At the bottom left of the banner, the publication information is given: 'Children 2023, Volume 10, Issue 7, 1267'. The entire banner has a light blue background with a darker blue horizontal bar at the bottom.

children
an Open Access Journal by MDPI

Human Milk Feeding Is Associated with Decreased Incidence of Moderate-Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants

Sergio Verd; Roser Porta; Gemma Ginovart; Alejandro Avila-Alvarez; Fermín García-Muñoz Rodrigo; Montserrat Izquierdo Renau; Paula Sol Ventura

Children **2023**, Volume 10, Issue 7, 1267

Banner recibido de Children para promoción del artículo

Anexo 3. Lista de hospitales españoles incluidos en la red SEN1500 e investigadores colaboradores durante el periodo de estudio

<i>H. Germans Trias i Pujol</i>	Wilfred Coroleu
<i>H. Clínic de Barcelona</i>	Josep Figueras
H.U. Basurto	Alberto Pérez
H.G. de Castellón	Ramón Aguilera
H.U. de San Cecilio	Ana María Campos
H. de León	Sandra Terroba
H. Carlos Haya	Tomás Sánchez-Tamayo
H.I. La Paz	M. Dolores Elorza
H. Clínic San Carlos	Araceli Corredera
H. Central de Asturias	Belen Fernández
<i>Complejo Hospitalario Pontevedra</i>	Pilar Adelaida Crespo
H. Universitario Marqués de Valdecilla	M. Isabel de Las Cuevas
H. de Donostia	M Angel Cortajarena
H.U.I. Virgen del Rocío	Carmen Macías
H.U. de Canarias	Pedro Fuster
H. Miguel Servet	Segundo Rite
H.C.U. Lozano Blesa	M. Purificación Ventura
H.U. La Fe	M. Isabel Izquierdo
H. Virgen de La Salud	Ana Belen Escobar
H.C.U. de Santiago	M. Luz Couce
H.U. Salamanca	Elena Pilar Gutierrez
H.G.U. Gregorio Marañón	Dorotea. Blanco
H. San Pedro de Logroño	M. Yolanda Ruiz
H.U.M.I. Las Palmas	Lourdes Urquia
H. de Cabueñes	Rafael García
H.U. Reina Sofia	M. Pilar Jaraba
H.U. de Burgos	Cristina de Frutos

Scias-H. de Barcelona	Sílvia Martínez-Nadal
<i>H. Sant Joan de Déu</i>	Martin Iriondo
H. de Cruces	Amaya Rodríguez
H.G.U. de Alicante	María González
H. Virgen de Las Nieves	María Fernanda Moreno
<i>Corporació Parc Taulí</i>	Joan Badáa
H.U. Rio Hortega	M. Mar Montejo
H. Txagorritxu	Aintzane Euba
<i>H. Joan XXIII</i>	Mar Albújar
H. de Getafe	Irene Cuadrado
Hospital Universitario Quiron- Dexeus	Roser Porta
Complejo Hospitalario Albacete	Andres Martinez
<i>H. de La Santa Creu i Sant Pau</i>	Gemma Ginovart
H. San Pedro de Alcántara, Caceres	Elena Maria Marquez
H. Severo Ochoa	María Arroyas
Hospital Alvaro Cunqueiro-Area Sanitaria de Vigo	María Suárez
H. Virgen de La Concha- Zamora	Victor Manuel Marugán
H. de Jerez	Maria Victoria Ramos
H. Montepíncipe	Gerardo Romera
H. de Elche	Carolina Vizcaíno
H. Juan Ramón Jimenez	David Mora
H. Valme, Sevilla	Laura Acosta
H.U. Arnau de Vilanova, Lleida	Eduard Soler
H. Virgen de La Macarena, Sevilla	Mercedes Granero
H.C.U. de Valencia	Javier Están
H.G.U. de Ciudad Real	Miguel Angel Garcáa
H. de La Zarzuela	Luisa López
H. U. de Girona Dr. Josep Trueta	Alberto Trujillo
H. de Granollers	Israel Anquela
H. Puerta del Mar	Almudena Alonso

H. 12 de Octubre	Carmen Rosa Pallás
H.U. Nuestra Señora de Candelaria	Sabina Romero
H. Puerta de Hierro	Carmen González
H.U. Santa Lucía de Cartagena	Jose Maria Lloreda
H. Fuenlabrada	Laura Domingo
H. General de Catalunya	Laura Castells
H. Virgen del Camino, Pamplona	Concepción Goñi
Clínica Corachan, Barcelona	M. Dolores Muro
Hospital Quirón Sagrado Corazón	Elena García
Hospital del Bierzo	Teresa Prada
Hospital Madrid-Torrelodones	Isabel Llana
Hospital Universitario Quirón Madrid	Manuela López
Hospital Parque San Antonio, Málaga	Maria González
Hospital Quirón, Malaga	Manuel Baca
Hospital Punta de Europa de Algeciras	Paula Martín-Mora
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense	Alicia Sardina
Hospital de Badajoz	Emilia Maria Martinez
Hospital General La Mancha Centro	David Lozano
Hospital Universitario Infanta Elena	Lorena Patricia Pena
<i>Hospital Universitari Son Llatzer</i>	Ana Filgueira
Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca	Ana Martínez

Anexo 4. Malformaciones congénitas criterio de exclusión de los estudios

Malformaciones de sistema nervioso central: anencefalia, mielomeningocele, hidranencefalia, hidrocefalia congénita, holoprosencefalia, microcefalia, hipopituitarismo, displasia septoóptica, encefalocele, otros defectos.

Cardiopatías congénitas complejas: *truncus* arterioso común, transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, ventrículo único, doble salida de ventrículo derecho, canal atrio-ventricular completo, atresia pulmonar, atresia tricuspídea, hipoplasia de corazón izquierdo, interrupción del arco aórtico, coartación de aorta, retorno venoso pulmonar anómalo total, anomalía de Ebstein, estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica, derrame pericárdico, otros.

Malformaciones pulmonares: Enfisema lobar congénito, malformación adenomatoidea quística, secuestro pulmonar, displasia alveolar capilar, otras.

Malformaciones del sistema digestivo: atresia de esófago, fístula traqueoesofágica, atresia duodenal, atresia yeyunal e ileal, atresia anal, onfalocele, gastrosquisis, estenosis pilórica, páncreas anular, atresia de vías biliares, vólvulo, malrotación, enfermedad de Hirschsprung, otras.

Malformaciones del sistema génito-urinario: agenesia renal bilateral, displasia renal multiquística, hidronefrosis congénita con uropatía obstructiva, extrofia vesical, otras.

Anomalías cromosómicas: Trisomías 13,18,21, otras anomalías

Anomalías vasculares y linfáticas: higroma quístico, teratoma sacrocoxiágeo, otras.

Otras anomalías congénitas: displasia musculoesquelética, hernia diafragmática congénita, *hydrops fetalis*, errores congénitos del metabolismo, distrofia miotónica, otros defectos letales o con compromiso vital.

Anexo 5. Texto original enviado a convocatoria «The Wakley Price», The Lancet, 2022

The Lancet

Sometimes it hurts . Conversations with parents of babies born at the limits of viability.
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	THELANCET-D-22-04461
Article Type:	Wakley Prize
Keywords:	Limits of viability, antenatal visit, communication with families.
Corresponding Author:	Roser Porta, M.D. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Badalona, SPAIN
First Author:	Roser Porta, M.D.
Order of Authors:	Roser Porta, M.D.
Manuscript Region of Origin:	SPAIN
Abstract:	This is a personal reflection about empathy and connection with parents of babies born at the limits of viability and babies who get unexpectedly sick at birth and need to be admitted in the neonatal intensive care unit. The conversations we hold with parents on the first antenatal visits set the base of the parents-doctors confidence and can determine the quality of the bonding with their infants.

Sometimes it hurts

Conversations with parents of babies born at the limits of viability.

"You never really understand a person until you consider things from his point of view...until you climb into his skin and walk around on it". Atticus Finch.

Roser, I'm sorry to tell you, but this mom said she doesn't want you to take care of her children after they are born.

I was 30 years old, it was my first year as a junior neonatologist in a private hospital in Barcelona. After some hazardous shifts and having showed my technical skills and team-work capacities, the leaders of the pediatric department had offered me this position. I felt great, strong, ready to face the challenge of working in a third level neonatal intensive care unit (NICU).

I was facing the first case of threatened labor at the limits of viability after my residence period. Marta was a young girl, same age as mine, holding a twin pregnancy. She had been admitted for labor the day before. She was just on the beginning of the 25th week. When I went to see her for the antenatal consultation, the course of corticosteroids for fetal maturation had not yet been completed.

During the previous four years, I had been trained in a hospital with one of the largest and most prestigious NICU, a referral unit in the region. At that time, in the early 90s, premature babies born before 27 weeks 'didn't do well'. They followed a difficult course riddled with respiratory, surgical, neurological complications, very often they died. Those who survived, our senior neonatologists said, suffered 'serious consequences'. Premature babies born under 25 weeks were not resuscitated, no supportive treatment was offered and they were left to die, often in the delivery room. We were convinced that to offer them intensive care was futile, that 'to let them go' and offer them 'comfort' measures was in the 'best interest' for them and their families. They would not have any quality of life, we prophesized. The parents were allowed to visit their babies in the NICU under strict regulations. We saw them behind the glass walls in the corridor beside the NICU big rooms. They entered two hours a day, one in the morning and one in the afternoon. If their baby got sick, or died, they were allowed to stay longer. The senior doctors were in charge of informing the parents. They walked out into the hallway, holding a sheet with the patient's list and some brief summary about their condition. It was standardized information: name of the baby, actual weight, days of life, ongoing clinical problems. Sometimes in the office, sometimes in the lobby, we heard the consultant talking to the parents in a monotonous voice. To speak with the families looked like a

'hard' task, none of the doctors who were our trainers and models seemed to enjoy it. If a parent asked too many questions, he/she was automatically described as 'special' or 'conflicting' parent. If they showed gratitude and didn't question the team's performance, they were 'nice'.

This had basically been my training on how to 'inform' the parents during the years of residency. Communication with families? Explain the baby's condition, avoid suffering, and assume that the parents trusted the medical team, because there was no alternative. I didn't know then that this was called paternalism. In the 90s it was still the usual way to build the doctor-patient relationship.

Limits of viability? A dark and swampy area of neonatology applied to babies born between 24 and 26 weeks where everything always or almost always ended badly.

Right after finishing the 4-year residency, I had started my career as a junior neonatologist in a new hospital in the city, smaller than the one I had been trained in, but with many complex patients. The pediatric service was led by an elegant and respectful doctor, Dr. M, who talked about concepts I had never heard before. Bioethics, limitation of therapeutic effort, patient interests. He reminded me of Atticus Finch of 'To kill a mockingbird'¹. In the new hospital, parents spent more time with their babies and the *kangaroo* (skin-to-skin) method was being implemented by a group of enthusiastic nurses who were impressively committed with the care of the babies. Compared with the premature babies that I had seen during the residency, here they cried less and looked less helpless inside the incubators. When a mother was admitted with risk of premature birth, we went to see her and her partner to inform, explain the prognosis and also discuss other parent's worries (appearance of the baby at birth, visitation policies in the NICU). For the very first time I heard about the concept of 'antenatal visit'.

When I went to visit Marta, the birth of her 25-week twins seemed imminent. It was my birthday, I had to stay in the hospital to support the duty team. More hands were needed. I was scared. Would I overcome the challenge of resuscitating an extremely preterm baby that would weigh just over 500g, would I manage to intubate him? And all the morbidities that would come in the next weeks? Prolonged mechanical ventilation? necrotizing enterocolitis? ductal surgery? Would I be able to handle them?

The information I gave to Marta and her partner was catastrophic: less than 50% survival, high risk of serious sequelae... *But what do you mean by serious sequelae? Will they walk? Will they speak?*

I'm sure that the fear I felt was perceived and smelled. Maybe I didn't say that the babies wouldn't walk or talk but in my frightened expression Marta read a no as an answer. I acted as a prophet of the worst prophecies, and I left no room for hope. Devastating.

The twins were not born that day. They remained in her mother's belly for another week. The day Marta went into labor, Dr. M went to talk to her. Afterwards, while we run to the delivery room to

prepare the resuscitation, he told me: *Roser, I'm sorry, but this mom has said she didn't want you to bring her children when they were born. It looks like you were very negative on the first antenatal consultation.*

And, as Atticus would have done, he immediately added: *But don't worry, you will have to do your best to gain her trust. I imagine you spoke to her under the pressure and uncertainty caused by situations at the limits of viability. I already told her that you are an excellent neonatologist and that she needs to know you better.*

In my few years of experience at that time, I had always considered myself an empathic and positive pediatrician. My communication skills had never been questioned before. That day I received my very first lesson about empathy and compassion. And about the importance of hope. It seemed to come out of the script of what I had been taught during my residency years. The first step in the relationship of trust between patient and doctor is not the medical act itself, but the way it is performed. And words and gestures, I understood that day, are of paramount importance. No one had prepared me to gain the trust of the parents of extreme premature babies.

The twins were born, two tiny babies weighing about 750 grams. The first one, the biggest one, did pretty well. Xavier, the second, suffered more serious respiratory complications and a grade 4 intraventricular hemorrhage. He suffered seizures, we treated him and he went ahead. I worked hard for them to survive, but I worked even harder to regain Marta's confidence. I tried to be positive, I reviewed all the literature on the survival and quality of life of premature babies, and above all, I tried to put myself in Marta's shoes. She never asked me again whether her sons would walk and talk. She was probably afraid of my answer. The strategy was simply not to talk about the future.

The twins were discharged at 4 months of age. They managed to breathe on room air without any support and to eat all their milk by mouth. Their mom had spent many hours with them during the hospital stay. She seemed to love them reluctantly, but she loved them.

Years later, she came to see me. She had started a home caregiver and physiotherapist service project for babies with special needs. Her young son, Xavier, had needed special care for longtime, and her experience with him had inspired her to start this business. She asked me if I would collaborate by offering training workshops to the staff. I did it enthusiastically for a while. It was an opportunity to heal the guilt I had felt since that first antenatal consultation and of not having been able to prevent Xavier from suffering all this sequela.

Meanwhile, Xavier and his twin brother continued to grow under the protection of a woman who had discovered that she could be very strong.

In those years, the neonatal ICUs in our country started to change. The models of care coming from the Scandinavian NICUs² and the lessons of Heidelise Als³ about the neonatal individualized and developmental care (NIDCAP) arrived to Spain and were spread out through the voices of a handful of brave nurses and doctors^{4,5}. Defeating difficulties and reluctances, this model started to be implemented and two decades later it has become the rule and promoted by the health authorities. The parents have become main caregivers and are no longer visitors, collaborating with the nurses in the basic care of their children. Kangaroo time has extended to longer periods of time, sometimes 24/7. Parents are involved in the medical rounds, and are no longer 'invited' to leave the NICU during the invasive procedures.

Professionals, in strong need of training regarding this 'revolutionary' change, have attended workshops about communication, how to prioritize active listening and adapting information to the individual needs of each family^{6,7}. Those concepts that I had only heard of from Dr. M were widespread among the community of neonatologists and resonated in all conferences: bioethics, family-centered care, development, conflict resolution, grief support, psychological support for parents of critical babies.

I learned to hug the parents of the babies I cared for, to comfort them in difficult times, to nurture their hopes by making plans for the future involving their little ones after discharge, reinforcing the idea of 'normal life' after discharge: running a 10K, organizing a country lunch. I addressed the parents by their names, I learned the names of the other children they had, and the names of their pets. I learned to understand that behind angry and aggressive parents there are just worried parents; that there are no demanding parents but parents who ask for better and more sensitive information than we have been able to give them^{8,9}. I learnt to recognize that parents' complaints about unsatisfactory treatment were almost always justified, and that if we approached them carefully and free from prejudice and pride we would find valuable keys to improve our quality of care. The best tool to manage communication with 'difficult' parents is to put ourselves in their shoes, listen to them, and validate their feelings.

Twenty years after the Marta's twins were born, I organized a role-play workshop on how to perform the prenatal visit. I acted as a 'disaster doctor' reproducing the interview I had sustained with Marta, and asked the students to recognize the many pitfalls I made. It was a relief, a way for healing the ancient injury. Just one year ago I started to work in my doctoral thesis on the evolution of premature babies born in the limits of viability in Spain and on how the behavior of the professionals who care for them has evolved.

The backbone of that prenatal visit with Marta has been the driving force that has motivated me to get trained and get better.

When Xavier turned seventeen years old, Marta called me. The boy was working in his High School finishing project on the topic of prematurity. She asked me to be interviewed by Xavier. Of course, I agreed. Some days later, he came alone, a shy teenager with a fleeting look, who asked scheduled questions and took notes in a notebook with a rudimentary handwriting. When he finished, he kept the pen and said thanks. And finally looked at me in the eyes: *Is it true that you told my mother that I would not walk or talk?*

Conflict of interest

I declare no competing interests. I am an attending neonatologist at *Hospital Germans Trias i Pujol*, Badalona (Barcelona North Metropolitan Area), Spain

The names of the mother and the patients on the text are fictitious; the story is completely real.

Further reading:

1. Lee H (1960). To kill a mocking bird. Catalan translation. 1st ed. Barcelona: Edicions 62; 2010.
2. Westrup B. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) - family-centered developmentally supportive care. *Early Hum Dev.* 2007;83(7):443-449. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.03.006
3. Als H, Lawhon G, Duffy FH, McAnulty GB, Gibes-Grossman R, Blickman JG. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. Medical and neurofunctional effects. *JAMA.* 1994;272(11):853-858.
4. Mosqueda R, Castilla Y, Perapoch J, de la Cruz J, López-Maestro M, Pallás C. Staff perceptions on Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) during its implementation in two Spanish neonatal units. *Early Hum Dev.* 2013;89(1):27-33. doi:10.1016/j.earlhumdev.2012.07.013
5. Roué JM, Kuhn P, Lopez Maestro M, et al. Eight principles for patient-centred and family-centred care for newborns in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(4):F364-F368. doi:10.1136/archdischild-2016-312180
6. Gaucher N, Nadeau S, Barbier A, Payot A. Antenatal consultations for preterm labour: how are future mothers reassured?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(1):F36-F42. doi:10.1136/archdischild-2016-312448
7. Haward MF, Gaucher N, Payot A, Robson K, Janvier A. Personalized Decision Making: Practical Recommendations for Antenatal Counseling for Fragile Neonates. *Clin Perinatol.* 2017;44(2):429-445. doi:10.1016/j.clp.2017.01.006
8. Janvier, A. <https://dranniejanvier.com/les-meilleures-facons-daider-les-parents-en-neonatalogie/>
9. Janvier A. *Respire bébé respire!*. Éditions Québec Amérique inc., 2015.

