



Uso de la espectroscopia cercana al infrarrojo en la monitorización para la prevención de daño cerebral en niños pretérmino. Revisión sistemática de la literatura

Use of near-infrared spectroscopy in monitoring for the prevention of brain damage in preterm infants. Systematic review of the literature

Paola Andrea Yopez Genoy,* José Núñez del Prado Alcoreza,† Alberto Orozco Gutiérrez‡

Citar como: Yopez GPA, Núñez del Prado AJ, Orozco GA. Uso de la espectroscopia cercana al infrarrojo en la monitorización para la prevención de daño cerebral en niños pretérmino. Revisión sistemática de la literatura. Acta Med GA. 2023; 21 (2): 151-157. <https://dx.doi.org/10.35366/110262>

Resumen

La espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS, por sus siglas en inglés) es un método óptico de diagnóstico no invasivo, útil como guía para tomar medidas correctivas y prevenir así la lesión cerebral en prematuros. El objetivo es evaluar la eficacia de la NIRS en la detección de la oxigenación cerebral y su impacto en la prevención de lesiones cerebrales y la mortalidad en prematuros. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed y Cochrane con las palabras clave *spectroscopy, near-infrared, preterm newborn, infant, neonates, Clinical Trial, Meta-Analysis, systematic* para encontrar estudios que evalúen el uso de la NIRS en la oxigenación cerebral en recién nacidos pretérmino. Se incluyó un ensayo clínico fase II, uno fase III y una revisión sistemática. En estos estudios el uso de la NIRS redujo de manera significativa la carga de hipoxia cerebral. La NIRS mostró tendencias en reducir la mortalidad y la lesión cerebral, pero sin diferencia estadísticamente significativa.

Palabras clave: espectroscopia cercana al infrarrojo, monitorización neonatal, neonatos pretérmino, prevención de lesiones cerebrales.

Abstract

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a non-invasive optical diagnostic method as a guide to taking corrective measures to prevent brain injury in premature infants. This review aims to evaluate the efficacy of NIRS in detecting cerebral oxygenation and its impact on preventing brain injury and mortality in preterm. A systematic search of the literature was carried out in PubMed and Cochrane with the keywords *spectroscopy, near-infrared, preterm newborn, infant, neonates, Clinical Trial, Meta-Analysis, and systematic* to find studies that evaluate the use of the NIRS in cerebral oxygenation in preterm newborns. A phase II clinical trial, a phase III clinical trial, and a systematic review were included. NIRS significantly reduced the burden of cerebral hypoxia. The NIRS showed trends in reducing mortality and brain injury but did not show a statistically significant difference.

Keywords: near-infrared spectroscopy, neonatal monitoring, preterm neonates, prevention of brain injury.

INTRODUCCIÓN

La atención perinatal ha avanzado considerablemente y ha mejorado la supervivencia de los recién nacidos vulnerables.¹ Sin embargo, el objetivo de desarrollo del milenio de la Organización de las Naciones Unidas para reducir la

mortalidad infantil en 2015 no se logró a nivel mundial.² En 2015, 2'700,000 niños murieron en el primer mes de vida en todo el mundo, siendo el parto prematuro responsable de 33.3% de estas muertes.³

Actualmente hay 15,000,000 de partos prematuros al año que afectan 11% de los nacimientos en todo el

* Médico residente de Neonatología.

† Profesor Pediatría y Neonatología. Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Hospital Angeles Pedregal. México.

Correspondencia:

José Núñez del Prado Alcoreza
Correo electrónico: josendpa@yahoo.com

Aceptado: 28-06-2022.



mundo.⁴ Los neonatos prematuros corren el riesgo de sufrir secuelas neurológicas debido al daño cerebral, la hemorragia intraventricular, convulsiones y encefalopatía hipóxico-isquémica, además de otras complicaciones (enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar persistente).⁵

Durante los primeros días después del parto prematuro existen fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) que desempeñan un papel importante en la lesión cerebral. A diferencia del cerebro maduro sano, el cerebro prematuro tiene un mecanismo de autorregulación cerebrovascular deficiente y es más vulnerable a fluctuaciones en el FSC, situación que conduce a eventos isquémicos silenciosos, o altos que pueden resultar en hemorragia intraventricular.⁵

Por lo tanto, desde el punto de vista teórico, la evaluación directa, no invasiva y en tiempo real de la perfusión cerebral puede ser útil para detectar estos eventos y aplicar medidas correctivas, previniendo así la lesión cerebral en prematuros. Los métodos actuales para la monitorización longitudinal (tensión arterial media, SpO₂, frecuencia cardíaca, hemoglobina, reserva venosa de O₂) carecen de especificidad para la circulación cerebral, son típicamente imprecisos y difíciles de realizar.⁶

La NIRS es un método óptico de diagnóstico no invasivo que se basa en la transparencia del tejido biológico a la luz en el espectro cercano al infrarrojo (longitud de onda de 700 a 1,000 nm) y su absorción diferencial por cromóforos que incluyen hemoglobina, mioglobina y citocromo aa3. La monitorización con NIRS evalúa el balance entre la entrega y el consumo tisular de oxígeno regional, proporciona información valiosa sobre el impacto de la prematuridad y los cuidados intensivos en el desarrollo temprano del cerebro.⁷

Los dispositivos NIRS tienen un diodo emisor de luz (LED) que emite luz cercana al infrarrojo de dos longitudes de onda (730 y 810 nm), y dos optodos para recibir la luz dispersa. El detector proximal o superficial recibe una señal del tejido periférico y el detector distal o profundo recibe una señal de los tejidos periféricos y profundos. De esta manera la NIRS puede monitorear la saturación regional de oxígeno (rSO₂) en múltiples órganos, siendo la oxigenación cerebral (crSO₂), renal (rrSO₂) y esplácnica (srSO₂) las que se utilizan con más frecuencia en neonatos.⁷

En la UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) la NIRS se usa para la evaluación de autorregulación cerebral en prematuros, la encefalopatía hipóxico-isquémica, las cardiopatías complejas y el conducto arterioso persistente y la hipotensión arterial.

Ya existe una revisión sistemática de la literatura; sin embargo, en ésta sólo se incluyeron pacientes de hasta 32 semanas de edad gestacional, excluyendo así otros resultados con pacientes pretérmino de una edad gestacional mayor en los que potencialmente la NIRS

Tabla 1: Pregunta PICO de la revisión sistemática.

Pacientes	Neonatos prematuros (< 37 SDG)
Intervención	NIRS
Comparador	Monitorización estándar*
Resultado (Outcome)	Carga de hipoxia e hiperoxia (% horas) Mortalidad por todas las causas Lesión cerebral en la ecografía

SDG = semanas de gestación.

* Monitorización de la presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y diuresis.

Fuente: elaboración propia.

demuestre mejores resultados. Por lo que se requiere una nueva revisión que incluya un grupo de pacientes mayores para evaluar los beneficios de la NIRS en prematuros.

El objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia de la NIRS en la detección de la oxigenación cerebral y su impacto en la prevención de lesiones cerebrales y la mortalidad en neonatos prematuros.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hizo una búsqueda exhaustiva de la información publicada en las bases de datos de PubMed y Cochrane hasta el 25 de enero de 2021. La búsqueda se realizó por pares, se consideraron ensayos clínicos aleatorizados fase II y III, revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles en texto completo en inglés o español. Se excluyeron revisiones narrativas, estudios observacionales, cartas editoriales y resúmenes de publicaciones o conferencias. Las palabras clave fueron: *spectroscopy, near-infrared, preterm newborn, infant, neonates, Clinical Trial, Meta-Analysis, systematic*. La pregunta PICO para la revisión sistemática se muestra en la [Tabla 1](#).

RESULTADOS

Inicialmente se encontraron 131 artículos, se eliminaron 40 repetidos y 86 en la fase de lectura de resúmenes, quedando tres estudios con los criterios de búsqueda, como se muestra en el algoritmo PRISMA en la [Figura 1](#). En la [Tabla 2](#) se muestran las características de los estudios incluidos y en las [Tablas 3 a 5](#) se detallan los resultados.

Resultado 1: carga de hipoxia e hiperoxia (porcentaje de horas)

Carga media de hipoxia e hiperoxia. El grupo con NIRS tuvo una carga media de hiperoxia de 36.1% ho-

ras (rango intercuartil 9.2-79.5% horas), mientras que en el grupo control presentó una carga media de 81.3 (38.5-181.3% horas). En el grupo con NIRS esto fue una reducción de la hiperoxia de 58% (IC 95%: 35-73%, $p < 0.001$).⁸

Carga media de hipoxia. En el estudio SafeBoosC el grupo con NIRS la carga media de hipoxia fue de 16.6 (rango intercuartil 5.4-68.1) horas en comparación con 53.6 (17.4-171.3) horas en el grupo control ($p = 0.0012$), una reducción de la hipoxia de 769%.⁸

En el estudio COSGOD III la carga de hipoxia cerebral se redujo a la mitad (medida con la $crSO_2$) en el grupo con NIRS y la reducción relativa fue de 55.4% (IC de 95%: 37.6-73.2%; $p = 0.028$). En este resultado sólo se incluyeron los pacientes que contaban con todos los datos. Incluyendo a todos los pacientes, hubo una reducción de la carga de hipoxia cerebral, pero no estadísticamente significativa (48.8%, IC 95%: 36.2-61.4%, $p = 0.107$).⁹

Carga media de hiperoxia. En el estudio SafeBoosC no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: 1.2 (rango intercuartil 0.3-9.6) horas en el grupo con NIRS en comparación con 1.1 (0.1-23.4 horas en el grupo control ($p = 0.98$).⁸

En el estudio COSGOD III se observó hiperoxia cerebral en el grupo con NIRS en tres neonatos con oxígeno suplementario y dos en el grupo control. La hiperoxia cerebral ($crSO_2 >$ percentil 90% durante los primeros 15 minutos después de que tuvo lugar el nacimiento) en 12 neonatos. De éstos, sólo tres recibieron oxígeno suplementario en el grupo con NIRS y dos en el grupo control. La media de $crSO_2$ fue $>$ percentil 10 entre los minutos 2 y 15 en el grupo con NIRS, mientras que en el grupo control la $crSO_2$ fue $<$ décimo percentil desde el minuto 2 al minuto 10, con una diferencia significativa entre los grupos en el minuto 5, 9, 10 y 11. La extracción fraccionada de oxígeno tisular (FTOE) fue menor en el grupo con NIRS con una diferencia significativa en el minuto 10.⁹

Figura 1: Algoritmo PRISMA de selección de los resultados.

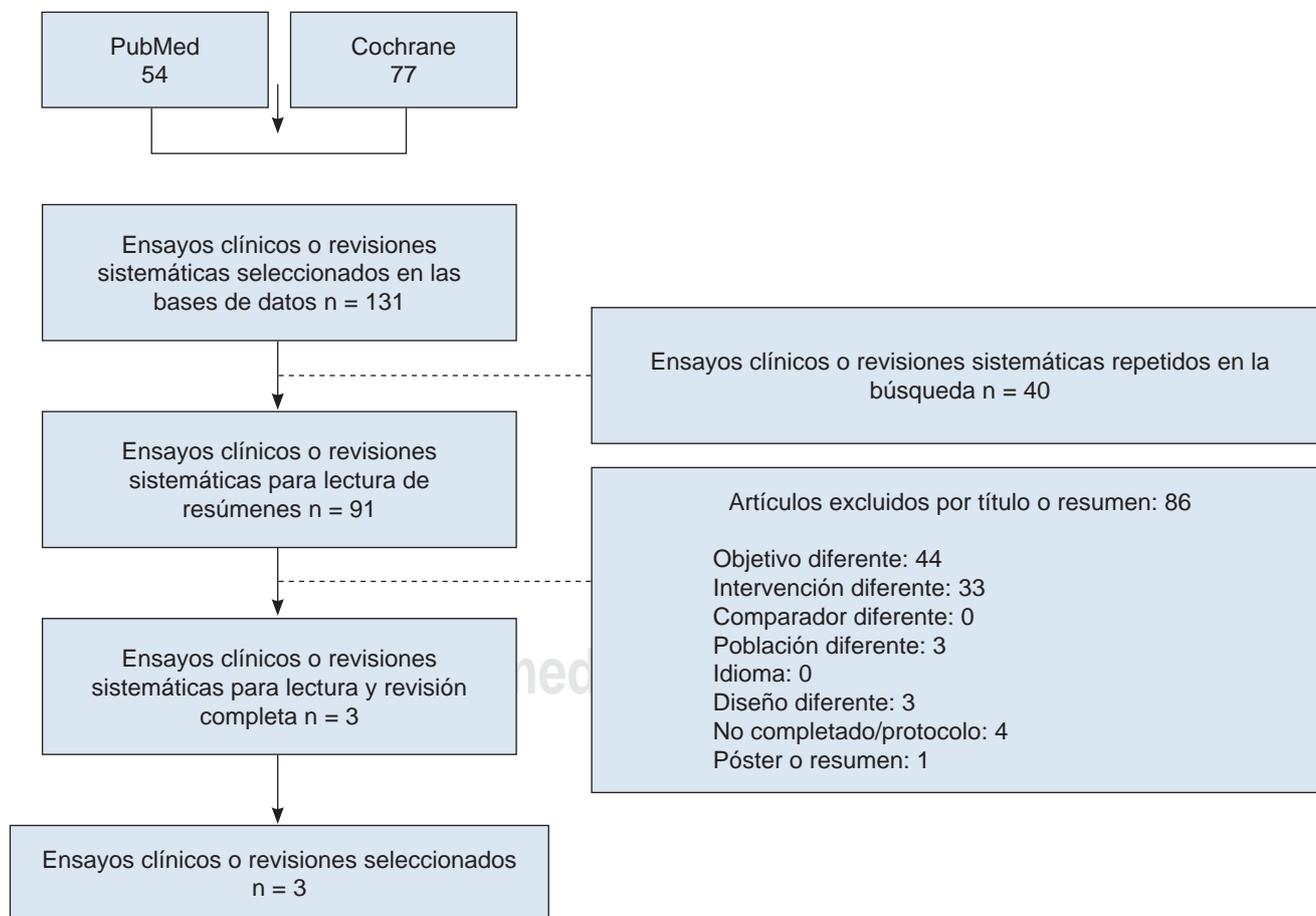


Tabla 2: Características de los estudios incluidos.

Estudio	Diseño	Población	Resultados primarios	Resultados secundarios
SafeBoosC II	ECA, fase II, simple ciego, MC, N = 166 (86 en el grupo con la intervención y 80 en el grupo control)	Pretérmino (edad gestacional < 27 semanas y seis días)	Carga de hipoxia e hiperoxia durante las primeras 72 horas después del nacimiento*	Mortalidad por todas las causas a la edad de término Puntuación de lesión cerebral evaluada por ecografía cerebral
COSGOD III	ECA, fase III, MC, N = 60 (30 en el grupo con la intervención y 30 en el grupo control)	Pretérmino (edad gestacional de < 34 semanas)	Carga de hipoxia e hiperoxia durante los primeros 15 minutos**	Todas las causas de mortalidad y/o lesión cerebral Resultado neurológico a la edad de término
Hyttel-Sorensen	RS incluye el ensayo SafeBoosC II (86 pacientes en el grupo con la intervención y 80 en el grupo control)	Pretérmino (edad gestacional de < 32 semanas)	Mortalidad por todas las causas*** Discapacidad importante del neurodesarrollo	Uso de intervenciones con posible impacto en la oxigenación cerebral Morbididades Eventos adversos

ECA = ensayo clínico aleatorizado. MC = multicéntrico. RS = revisión sistemática.

* Tiempo transcurrido fuera del rango objetivo de 55-85%, expresada en horas porcentuales (% horas). ** Carga de hipoxia cerebral (< percentil 10) o hiperoxia (> percentil 90) medida en % minutos de $crSO_2$ durante los primeros 15 minutos después del nacimiento. *** Mortalidad neonatal (muerte durante los primeros 28 días de vida) y durante el primer año de vida.

Resultado 2: mortalidad por todas las causas

En el estudio SafeBoosC se registraron 12 muertes de 86 pacientes (13.9%) en el grupo con NIRS, mientras que en el grupo control se reportaron 20 de 80 pacientes (25%). En COSGOD III se registraron cero muertes de 30 pacientes en el grupo con NIRS, mientras que en el grupo control se reportaron dos de 30 pacientes (6%). En ninguno de los estudios se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: sin embargo, se observó una tendencia hacia una mejor supervivencia en el grupo experimental en ambos estudios. Los resultados no fueron combinables debido a que en el estudio COSGOD la monitorización con NIRS fue de 15 minutos después del nacimiento y en SafeBoosC fue de 72 horas.^{8,9}

En la revisión de Hyttel-Sorensen y colaboradores se reporta que no hubo un efecto estadísticamente significativo de la NIRS en la mortalidad hasta la edad equivalente al término (RR 0.50; IC de 95%: de 0.29 a 1.00; un ensayo; n = 166), 12 muertes de 86 pacientes en el grupo con NIRS (13.9%) y 20 muertes de 80 pacientes en el grupo control (25%).¹⁰

Resultado 3: lesión cerebral en la ecografía

En el estudio SafeBoosC no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.⁸

En el estudio COSGOD III la tasa de lesión cerebral y el resultado neurológico a la edad de término fue similar en ambos grupos. Dos neonatos murieron en el grupo control y ninguno en el grupo con NIRS.⁹

En la revisión de Hyttel-Sorensen no hubo un efecto de la NIRS en las hemorragias intraventriculares: todos los grados (RR 0.93; IC de 95%: de 0.65 a 1.34; n = 166); grado III/IV (RR 0.57; IC de 95%: de 0.25 a 1.31; n = 166); ni la leucomalacia periventricular quística (que no ocurrió en estos grupos).¹⁰

DISCUSIÓN

Se han publicado varios estudios clínicos que evalúan la NIRS en neonatos pretérmino; sin embargo, la gran mayoría son estudios observacionales o reportes de casos. En esta revisión sistemática se incluyeron los únicos ensayos clínicos aleatorizados y revisión sistemática realizados en pacientes pretérmino sobre el uso de NIRS para la monitorización de la oxigenación cerebral.

El ensayo clínico SafeBoosC demostró que la combinación de monitoreo con NIRS versus la monitorización convencional redujo significativamente la carga de la hipoxia cerebral. No obstante, no se logró mejorar la morbilidad y mortalidad versus el control. Una de las limitaciones fue la ausencia de cegamiento que en conjunto con un tamaño de muestra pequeño podría generar imprecisión de los efectos estimados.^{8,11}

En COSGOD III la reducción relativa de la hipoxia cerebral fue de 55.4% (IC de 95%: 37.6-73.2%). Una limitación del estudio son los datos faltantes de $crSO_2$ que resultan en incluir sólo 52% de los recién nacidos en el análisis primario de la carga de hipoxia cerebral. Sin embargo, la disponibilidad de monitoreo con NIRS en todos los recién nacidos inscritos y los cortos intervalos sin monitoreo de $crSO_2$ en recién nacidos con datos faltantes sugieren que usar el monitoreo con NIRS es factible para guiar las intervenciones inmediatamente después del nacimiento.⁹

La revisión de Hyttel-Sorensen no demostró efectos consistentes de la NIRS en los resultados clínicos (mortalidad, hemorragia intraventricular, leucomalacia, etc.); sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente

significativas en la oxigenación cerebral. La validez de todas las comparaciones estuvo limitada por la muestra pequeña de lactantes asignados al azar y el riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento.¹⁰

CONCLUSIÓN

Aunque existe evidencia que muestra tendencia a reducir la mortalidad y/o la lesión cerebral, esto no es un resultado estadísticamente comprobable, aun cuando sugiere un efecto positivo en el resultado a corto plazo con el uso de NIRS en neonatos pretérmino para cuantificar de forma conveniente y no invasiva la oxigenación de los tejidos de forma continua al lado de la cama, la calidad de la eviden-

Tabla 3: Resultados del ensayo SafeBoosC.

Medidas de resultado	Resultados			
	NIRS (N = 86)	Control (N = 80)	Cambio relativo en % (IC 95%)	RR ajustado (IC 95%)
Medida primaria				
Carga de hipoxia e hiperoxia [% horas], mediana (rango intercuartil)	36.1 (9.2-79.5)	81.3 (38.5-181.3) (N = 78)	-58 (-35 a -74)	NA
Medidas secundaria				
Mortalidad por todas las causas a término, n (%)	12/86 (14)	20/80 (25)	NA	0.50 (0.29-1.00)
Lesión cerebral en la ecografía, n (%)			NA	NA
Ninguna	21/80 (26)	26/77 (34)		
Leve-moderado	49/80 (61)	33/77 (43)		
Grave	10/80 (13)	18/77 (23)		
Resultados exploratorios				
Carga de hipoxia [% horas], mediana (rango intercuartil)	16.6 (5.4-68.1)	53.6 (17.4-171.3) (N = 78)	-58 (-24 a -76)	NA
Carga media (DE) de hiperoxia (% horas)	1.2 (0.3-9.6)	1.1 (0.1-23.4) (N = 78)	1 (-35 a 194)	NA
Enterocolitis necrosante, [‡] n (%)	9/86 (11)	10/80 (13)	NA	0.83 (0.33-1.94)
Displasia broncopulmonar, [§] n (%)	41/72 (57)	28/60 (47)	NA	1.27 (0.94-1.50)
Retinopatía del prematuro, [¶] n (%)	14/86 (16)	8/80 (10)	NA	1.64 (0.75-3.00)

RR = riesgo relativo. IC = intervalo de confianza. NA = no aplicable.

Los datos se transformaron logarítmicamente para normalizar las distribuciones. Los valores de p se originan del análisis con ajuste por categoría de edad gestacional e indicador del sitio de prueba y se ajustan por multiplicidad. Las medianas y los rangos intercuartiles se basan en datos brutos obtenidos antes de la transformación. [‡] Etapa de Bell modificada 2 o 3. [§] Necesidad de oxígeno adicional a las 36 semanas de gestación. [¶] Etapa ≥ 3 en clasificación internacional. Grupo experimental (n = 86), monitoreo con NIRS cerebral: dispositivo de monitoreo de oxímetro cerebral colocado dentro de las tres horas posteriores al nacimiento. La lectura de oxigenación cerebral complementará el tratamiento estándar utilizando una guía de tratamiento predefinida. Grupo control (n = 80), monitoreo NIRS cegado: dispositivo de monitoreo de oxímetro cerebral colocado dentro de las tres horas posteriores al nacimiento. La lectura de oxigenación cerebral no será visible y el bebé será tratado de acuerdo con los estándares locales.

Tabla 4: Resultados del estudio COSGOD.⁹

Medidas de resultado	Resultados					
	Medida primaria	NIRS visible*		NIRS no visible		RR (IC 95%)
Hipoxia cerebral (% minutos) con monitoreo de crSO ₂	N	crSO ₂ , %min	N	crSO ₂ , %min		
Pacientes con datos completos	13	56.5 ± 56.2	18	126.6 ± 111.7	55.4 (37.6-73.2)	0.028
Todos los pacientes	30	46.0 ± 54.6	30	89.9 ± 101.6	48.8 (36.2-61.4)	0.107
Medida secundaria	NIRS visible* (N = 30)		NIRS no visible (N = 30)			
	n (%)		n (%)			
Mortalidad y/o lesión cerebral	4 (13)		6 (20)			
Mortalidad	0 (0)		2 (7)			
IVH, cualquier grado	3 (10)		3 (10)			
IVH ≥ grado III	1 (3)		1 (3)			
Leucomalacia periventricular, cualquier grado	2 (7)		2 (7)			
Leucomalacia periventricular ≥ grado II	0 (0)		0 (0)			
Enterocolitis necrosante	1 (3)		3 (10)			
Perforación intestinal espontánea	2 (7)		1 (3)			
Retinopatía del prematuro	3 (10)		1 (3)			
Displasia broncopulmonar	5 (17)		3 (10)			

RR = riesgo relativo. IC = intervalo de confianza. crSO₂ = saturación de oxígeno en el tejido cerebral regional. IVH = hemorragia intraventricular.
 * En el artículo original están invertidos los datos, se publicó una corrección.

Tabla 5: Resumen de hallazgos para la comparación principal de la revisión de Hyttel-Sorensen, 2017.¹⁰

Resultados	Efectos absolutos*		Efecto relativo (95% IC)	No. de participantes (estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con control	Riesgo con NIRS			
Todas las causas de mortalidad	250/1,000	125/1,000 (73 a 250)	RR 0.50 (0.29-1.00)	166 (1 ECA)	Baja
HIV III o IV	163/1,000	93/1,000 (41 a 213)	RR 0.57 (0.25-1.31)	166 (1 ECA)	Muy baja

IC = intervalo de confianza. RR = riesgo relativo.
 * El riesgo en el grupo de intervención (y su IC de 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y el efecto relativo de la intervención (y su IC de 95%).

cia para esta recomendación es baja y se necesitan más estudios con poblaciones más grandes y bien controladas para mejorar la calidad de la evidencia.^{9,10} Los resultados de las investigaciones sobre la NIRS determinarán su utilidad para la monitorización regional en prematuros, y simultáneamente mejorarán la curva de aprendizaje al optimizar la vigilancia de periodos de hipoxia e hiperoxia, extendiendo su uso en la práctica clínica y perfeccionando

el uso de la herramienta, lo que apoyará a la generación de nuevos conocimientos e incrementará los beneficios de la NIRS.

REFERENCIAS

1. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2012.

2. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Millennium development goals report 2015. United Nations. 2016.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027-3035.
4. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017; 41 (7): 387-391.
5. Kooi EMW, Verhagen EA, Elting JWJ, Czosnyka M, Austin T, Wong FY et al. Measuring cerebrovascular autoregulation in preterm infants using near-infrared spectroscopy: an overview of the literature. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17 (8): 801-818.
6. Pansy J, Baik N, Schwabegger B, Scheuchenegger A, Pichler-Stachl E, Avian A et al. Cerebral hypoxia during immediate transition after birth and short term neurological outcome. *Early Hum Dev*. 2017; 110: 13-15.
7. Sood BC, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20 (3): 164-172.
8. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ*. 2015; 350: g7635.
9. Pichler G, Urlesberger B, Baik N, Schwabegger B, Binder-Heschl C, Avian A et al. Cerebral oxygen saturation to guide oxygen delivery in preterm neonates for the immediate transition after birth: a 2-center randomized controlled pilot feasibility trial. *J Pediatr*. 2016; 170: 73-8.e1-4.
10. Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9 (9): CD011506.
11. Hyttel-Sorensen S, Austin T, van Bel F, Benders M, Claris O, Dempsey E et al. A phase II randomized clinical trial on cerebral near-infrared spectroscopy plus a treatment guideline versus treatment as usual for extremely preterm infants during the first three days of life (SafeBoosC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14: 120.