



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Utilidad de la ecografía pulmonar y diafragmática en la insuficiencia respiratoria del recién nacido muy prematuro

Victoria Aldecoa Bilbao



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

TESIS DOCTORAL

*Utilidad de la ecografía pulmonar y
diafragmática en la insuficiencia
respiratoria del recién nacido muy
prematuro*

Presentada por

Victoria Aldecoa Bilbao

Dirección

Maria Dolors Salvia Roigés

Martí Iriondo Sanz



Facultat de Medicina

Departament d'Obstetrícia, Ginecologia, Pediatria, Radiologia i Medicina Física

Programa de Doctorat en Medicina

“Utilidad de la ecografía pulmonar y diafragmática en la insuficiencia respiratoria del recién nacido muy prematuro”

Tesis Doctoral presentada por Victoria Aldecoa Bilbao para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universitat de Barcelona (UB)

Dra. Maria Dolors Salvia Roigés

Directora

Dr. Martín Iriondo Sanz

Codirector y Tutor

Este trabajo se ha realizado en la Unidad de Neonatología del Hospital Clínic de Barcelona bajo la dirección de la Dra. Maria Dolors Salvia Roigés y el Dr. Martín Iriondo Sanz.

Los artículos que se presentan en esta tesis han recibido financiación de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) mediante la ayuda a la investigación Adolfo Valls (Respisurf). La entidad financiera no ha tenido ningún papel en el diseño, elaboración o publicación de los estudios.

Los resultados de esta tesis se han presentado de forma parcial en las siguientes reuniones científicas:

- XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal y VII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Neonatal, Madrid 2019.
- 8th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS), Barcelona 2020, formato virtual.
- Jornadas de actualización en ecografía pulmonar neonatal (NeoXpert), 2021.

Victoria Aldecoa Bilbao

Barcelona, Julio 2021

Informe de los Directores de Tesis

La directora de la tesis Maria Dolors Salvia Roigés y el codirector y tutor Martín Iriondo Sanz,

CERTICAN que la Tesis Doctoral titulada:

“Utilidad de la ecografía pulmonar y diafragmática en la insuficiencia respiratoria del recién nacido muy prematuro”


presentada por Victoria Aldecoa Bilbao para la obtención del grado de Doctora en Medicina de la Universitat de Barcelona cumple con todos los requisitos administrativos y académicos para ser sometida a su defensa delante de la correspondiente comisión, y

CERTIFICAN que los artículos presentados en esta tesis:

Artículo 1: *Lung ultrasound for early surfactant treatment: development and validation of a predictive model.*

Artículo 2: *Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors in very preterm infants.*

Pertencen a una misma temática, que la doctoranda es la primera autora de ambas publicaciones y que están publicadas en revistas indexadas. Los dos artículos se han publicado en revistas de primer cuartil y no forman parte de otra tesis doctoral. Del mismo modo, la participación de la doctoranda ha sido decisiva en el diseño, interpretación y análisis de los datos y redacción de los trabajos presentados.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M^{re} Dolores Salvia". The signature is enclosed within a large, sweeping, horizontal oval stroke.

Dra. Maria Dolores Salvia Roigés

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Martín Iriondo". The signature is characterized by several vertical, parallel strokes at the top, followed by a horizontal line that extends to the right.

Dr. Martín Iriondo Sanz

Barcelona, Julio 2021

“The important thing is not to stop questioning. Curiosity has its own reason for existence. One cannot help but be in awe when he contemplates the mysteries of eternity, of life, of the marvelous structure of reality. It is enough if one tries merely to comprehend a little of this mystery each day”.

Albert Einstein

A mi Padre,

por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia

Agradecimientos

A mi Directora, Maria Dolors Salvia por guiarme y enseñarme tanto en tan poco tiempo.

A mi Tutor, Martín Iriondo por su ayuda y apoyo durante la realización de esta tesis.

A Oscar García Algar, jefe de Neonatología del Hospital Clínic de Barcelona, por darme la oportunidad y su confianza.

A todos los compañeros y amigos del Hospital Parc Taulí, del Hospital Sant Joan de Déu y del Hospital Clínic de Barcelona que me han acompañado y ayudado a crecer como pediatra y como persona, y muy especialmente a los que han compartido conmigo sus ilusiones y proyectos.

A toda mi familia, en especial a mi hermana Irene y a mi Madre por su cariño y apoyo.

A Carla, Marc y Lila por su amor infinito y por darle sentido a todo.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

*Utilidad de la ecografía pulmonar y
diafragmática en la insuficiencia
respiratoria del recién nacido muy
prematuro*

Victoria Aldecoa Bilbao

Barcelona 2021



ÍNDICE GENERAL

Introducción	1
Apartado 1. La insuficiencia respiratoria del recién nacido muy prematuro	3
1. Desarrollo pulmonar fetal	3
2. Surfactante pulmonar	5
3. Síndrome de distrés respiratorio neonatal	10
4. Displasia broncopulmonar	25
Apartado 2. Utilidad de la ecografía pulmonar y diafragmática para el diagnóstico y seguimiento de la patología respiratoria neonatal.....	39
1. Fundamentos de los ultrasonidos.....	41
2. Preparación y técnica.....	46
3. Utilidad de la ecografía pulmonar y diafragmática en el recién nacido	51
Justificación e Hipótesis	73
Objetivos	75
1. Objetivo general	75
2. Objetivos específicos.....	75
Metodología	77
1- Primer artículo	77
2- Segundo artículo	82
Resultados	85
1- Primer artículo	85
2- Segundo artículo	97
Discusión.....	107
Conclusiones	119
Referencias.....	121

Anexos	121
Anexo 1. Aprobación del comité de ética local.	153
Anexo 2. Primer artículo: Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Borràs-Novell C, Izquierdo Renau M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés MD. Lung ultrasound for early surfactant treatment: Development and validation of a predictive model. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2021;56(2):433-441	155
Anexo 3. Segundo artículo: Aldecoa-Bilbao V, Velilla M, Teresa-Palacio M, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Sin-Soler M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés M ^a D. Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors in very preterm infants. <i>Neonatology.</i> 2021 Aug 13:1-9, doi 10.1159/000517585.....	165

Acrónimos y Abreviaciones.

CNAF o HFNC. Cánulas nasales de alto flujo o Heated humidified high-flow therapy

DAP. Ductus arterioso persistente

DBP. Displasia broncopulmonar

DP. Derrame pleural

Dti. Grosor del diafragma al final de la inspiración

Dte. Grosor del diafragma al final de la espiración

cmH₂O. Centímetros de agua

EG. Edad gestacional

EP. Ecografía pulmonar

EPM. Edad postmenstrual

FAD. Fracción de acortamiento diafragmática

FiO₂. Fracción inspirada de oxígeno

g. Gramos

HIV. Hemorragia intraventricular

hs-DAP. Persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo

IC. Intervalo de confianza

IGF-1. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I

LISA. Less Invasive Surfactant Therapy o MIST Minimally Invasive Surfactant Administration

lpm. Latidos por minuto

LR. Razón de verosimilitud

MAP. Presión media en la vía aérea

min. Minutos

nIPPV o NIPPV. ventilación por presión positiva intermitente nasal o nasal intermittent positive pressure ventilation

OMS. Organización Mundial de la Salud

OR. Odds ratio

PEG. Pequeño para la edad gestacional

PEEP. Presión positiva al final de la espiración

POCUS. Point of care ultrasound

PPC o CPAP. Presión positiva continua en la vía aérea o continuous positive airway pressure

Pt-EP. Puntuación ecográfica pulmonar

Pt-RxT. Puntuación radiológica pulmonar

RMP. Resonancia magnética pulmonar

RNMP. Recién nacido muy prematuro

rpm. Respiraciones por minuto

RxT. Radiografía simple de tórax

SaFi. Cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno

SDR. Síndrome de distrés respiratorio

Se. Sensibilidad

Sp. Especificidad

TC. Tomografía computarizada

TTN. Taquipnea transitoria neonatal

UCIN. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

US. Ultrasonidos

VM. Ventilación mecánica

VNI. Ventilación no invasiva

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etapas del desarrollo pulmonar.	4
Tabla 2. Composición y dosificación de los surfactantes naturales comercializados.	8
Tabla 3. Recomendaciones para la administración de rescate de surfactante en recién nacidos prematuros con SDR.	24
Tabla 4. Aplicaciones de POCUS en Neonatología.	40
Tabla 5. Porcentaje de reflexión del US en diferentes interfases.	42
Tabla 6. Tabla resumen de la capacidad predictiva de la Pt-EP para la administración de surfactante en prematuros <34 semanas de gestación.	68
Tabla 7. Tabla resumen de la capacidad predictiva de la Pt-EP para la administración de surfactante en prematuros ≥34 semanas de gestación.	69
Tabla 8. Tabla resumen de la capacidad predictiva de la Pt-EP para la administración de una segunda dosis de surfactante.	69
Tabla 9. Tabla resumen de la capacidad predictiva de la Pt-EP para el desenlace de displasia broncopulmonar.	72
Tabla 10. Características demográficas de los RNMP con SDR en base a la administración de surfactante (cohorte de derivación).	87
Tabla 11. Estatus respiratorio entre los 60 y 120 minutos de vida y evolución de los RNMP con SDR y estabilizados con CPAP (cohorte de derivación).	88
Tabla 12. Precisión diagnóstica de los mejores predictores de la administración de surfactante.	89
Tabla 13. Modelos predictivos para la administración de surfactante en RNMP con SDR y estabilizados con CPAP.	92
Tabla 14. Características al ingreso y evolución respiratoria en la cohorte de derivación y en la de validación.	94
Tabla 15. Precisión diagnóstica del modelo predictivo para la administración de surfactante en la cohorte de derivación y en la de validación.	95

Tabla 16. Características demográficas al ingreso y evolución respiratoria de la población estudiada en función de la evolución a DBP.	100
Tabla 17. Características ecográficas, Pt-EP y SaFi a los 7 y 28 días.	104
Tabla 18. Predictores de DBP en la primera semana de vida.	106

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de prematuridad por países año 2010 (A) y porcentaje de prematuros nacidos por debajo de las 28 semanas de gestación en función de los países y de la EG mínima (B).	2
Figura 2. Efectos del surfactante pulmonar sobre el alveolo.	9
Figura 3. Escala de gravedad de dificultad respiratoria de Silverman-Andersen o RSS (Respiratory Severity Score). Puntuación 0-10.	12
Figura 4. Radiografía simple de tórax al ingreso de un recién nacido con SDR y estabilizado con CPAP.	13
Figura 5. Puntuación radiológica del SDR.	16
Figura 6. Modalidades de VNI utilizadas en el recién nacido prematuro.	18
Figura 7. Factores de riesgo asociados al desarrollo de DBP en RNMP.	28
Figura 8. Características radiológicas de la DBP.	31
Figura 9. Factores relacionados con el incremento del índice térmico y mecánico de los US.	40
Figura 10. Orientación de la marca de la sonda y correlación en la pantalla.	48
Figura 11. Localización de los campos pulmonares a explorar.	48
Figura 12. Exploración ecográfica del diafragma en la zona de aposición (a y b) y en la zona subcostal (c y d).	49
Figura 13. Principales hallazgos ecográficos en recién nacidos con dificultad respiratoria en función del grado de aireación pulmonar.	53
Figura 14. Corte transternal o transversal anterior para descartar neumomediastino y/o neumotórax.	55
Figura 15. Hallazgos ecográficos en el neumotórax.	56
Figura 16. Hallazgos ecográficos del neumotórax en Modo M.	57
Figura 17. Características ecográficas de la neumonía y atelectasia.	59
Figura 18. Características ecográficas del empiema asociado a neumonía necrosante. ...	60

Figura 19. Características ecográficas del derrame pleural.	61
Figura 20. Características ecográficas del síndrome de aspiración meconial.....	62
Figura 21. Algoritmo diagnóstico para la interpretación de la EP.....	63
Figura 22. Patrones ecográficos en función de la aireación del pulmón.....	65
Figura 23. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.	86
Figura 24. Representación gráfica de la relación entre la Pt-EP y la SaFi y la probabilidad de administración de surfactante.	91
Figura 25. Diagrama de flujo de la población de estudio.....	98
Figura 26. Pt-EP al ingreso, a los 7 y 28 días en función de la evolución a DBP y asociación entre la Pt-EP a los 7 días y la probabilidad de predicción de DBP según ambas clasificaciones (NICHD 2001 y Jensen 2019).	102
Figura 27. Características ecográficas de los RNMP que evolucionaron a DBP.	103

Resumen

Introducción: A pesar de la mejora de los cuidados perinatales, el síndrome de distrés respiratorio (SDR) neonatal sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos muy prematuros (RNMP), evolucionando muchos de los menores de 28 semanas a displasia broncopulmonar (DBP). El origen de la DBP es multifactorial, siendo característica la detención del crecimiento de la vía aérea distal y de la vascularización del pulmón. A pesar de que su definición ha evolucionado en los últimos años, las formas más graves se siguen asociando a un peor neurodesarrollo y a una mayor morbilidad respiratoria durante la infancia y vida adulta. El tratamiento precoz con surfactante, administrado antes de las dos horas de vida, y los corticoides postnatales entre otros, han demostrado su eficacia a la hora de prevenir la DBP en el RNMP. No obstante, se desconoce en qué subgrupo de pacientes y en qué momento de la evolución, su administración podría resultar más beneficiosa. La ecografía pulmonar (EP) es una técnica segura, exenta de radiación, con una curva de aprendizaje corta y que permite valorar la aireación pulmonar en tiempo real. En los últimos años, la EP ha demostrado ser útil para el diagnóstico y el seguimiento de la patología respiratoria neonatal. La ecografía diafragmática (ED), utilizada habitualmente en el paciente crítico adulto, también podría ser útil en la valoración de la disfunción diafragmática y la fatiga muscular en el RNMP con insuficiencia respiratoria.

Hipótesis y objetivos: Nuestro objetivo es demostrar que la EP y la ED son útiles en el manejo respiratorio del RNMP, tanto al ingreso como en su evolución, de una forma fiable y reproducible, mediante un protocolo de estudio adaptado al prematuro extremo. Al ingreso, van a permitir identificar de forma precoz y con mayor exactitud que la radiografía de tórax (RxT), aquellos RNMP afectados de SDR que precisarán administración de surfactante. A partir de la semana de vida, van a permitir identificar a los RNMP con mayor riesgo de evolución respiratoria adversa, definida como la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM. La integración de marcadores ecográficos y variables clínicas nos permitirá construir modelos predictivos, fácilmente trasladables a la práctica clínica, y útiles en la toma de decisiones de cara a optimizar el manejo respiratorio del RNMP.

Métodos: Estudio prospectivo de cohortes realizado durante el periodo comprendido entre enero 2018 y abril 2020 en el Hospital Clínic de Barcelona, que incluyó a prematuros

nacidos entre las 23,0 y las 31,6 semanas de edad gestacional (EG), y que precisaron intubación o soporte respiratorio al nacer. Se excluyeron los pacientes con malformaciones mayores o admitidos para cuidados paliativos. El estudio fue aprobado por el comité de ética local y se obtuvo el consentimiento informado de los padres. Se recogieron variables perinatales, del parto y de la evolución respiratoria durante el ingreso (necesidad de surfactante y horas de vida en el momento de su administración, días de ventilación mecánica (VM), días de oxígeno, etc.) así como el cociente entre la saturación de oxígeno y la FiO_2 (SaFi). Se utilizó un protocolo estandarizado de EP y de ED adaptado al RNMP. Se realizó RxT y se calculó la puntuación radiológica (Pt-RxT). La EP se realizó entre los 60 y 120 minutos de vida, a los 7 y a los 28 días. Se estudiaron tres regiones torácicas (anterior, lateral y posterior) y se calculó la puntuación ecográfica (Pt-EP). Junto con la EP al ingreso se evaluó la función diafragmática midiendo la fracción de acortamiento diafragmática (FAD). La indicación para la administración de surfactante fue: dificultad respiratoria, RxT sugestiva de SDR y necesidad de una $FiO_2 >0,3$. El diagnóstico de DBP se hizo en base a las dos definiciones más utilizadas actualmente (NICHD 2001 y Jensen 2019). Se evaluó el acuerdo interobservador entre la Pt-EP y la Pt-RxT mediante el coeficiente kappa ponderado de Cohen. Se identificaron los mejores predictores clínicos y ecográficos y se utilizó un análisis multivariante mediante regresión logística por pasos hacia atrás, para seleccionar el mejor modelo para predecir la administración de surfactante, por un lado, y la evolución a DBP por otro, en función del modelo de regresión final y la dirección del efecto. La bondad de ajuste de los modelos se evaluó mediante el coeficiente de determinación R^2 de Nagelkerke y la prueba de Hosmer-Lemeshow. La precisión diagnóstica (área bajo la curva de la característica operativa del receptor o AUC), la sensibilidad (Se), la especificidad (Sp), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), los índices de verosimilitud positivo (LR+) y negativo (LR-) se calcularon en todos los predictores y modelos.

Resultados: Se estudiaron 144 RNMP con una EG media de 28 semanas. Los mejores predictores del tratamiento con surfactante fueron la Pt-EP con un punto de corte >8 (AUC=0,95), la SaFi con un punto de corte <370 (AUC=0,91) y la Pt-RxT con un punto de corte >3 (AUC=0,81). Tanto el sistema de puntuación de la RxT como el de la EP presentaron un buen acuerdo interobservador. Ni la EG ni la FAD mostraron ser buenos predictores de la necesidad de surfactante. Un modelo incluyendo sólo dos parámetros (SaFi y Pt-EP), evaluados entre los 60 y 120 minutos de vida, mostró una capacidad

predictiva excelente para la necesidad de administración de surfactante, con un AUC > 0,95. Las alteraciones en la línea pleural, el patrón de líneas B y las consolidaciones subpleurales fueron hallazgos característicos a los 7 y a los 28 días, de los RNMP que evolucionaron a DBP, independientemente de la definición de DBP utilizada. La Pt-EP a los 7 días demostró ser un predictor independiente de DBP, con un punto de corte ≥ 8 para la definición del NICHD 2001 y ≥ 9 para la definición de Jensen 2019. Un modelo de regresión incluyendo tres parámetros a partir de la semana de vida (Pt-EP a los 7 días de vida, necesidad de VM > 5 días y oxigenoterapia > 7 días) predijo de forma adecuada la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM, con un AUC de 0,90.

Conclusiones: La EP permite identificar, entre los 60 y 120 minutos de vida, a aquellos RNMP que van a precisar administración de surfactante y a los 7 días de vida a aquellos que evolucionarán a DBP, independientemente de la definición utilizada. La combinación de la EP con variables clínicas incrementa la precisión diagnóstica, con una AUC > 0,90, para predecir tanto la administración de surfactante como la evolución a DBP. La integración de la EP en el manejo respiratorio del RNMP durante la primera semana de vida permite identificar aquellos pacientes que presentarán mayor morbilidad respiratoria. Con los modelos de predicción obtenidos se ha diseñado una calculadora web de libre acceso que puede ayudar a los clínicos en la toma de decisiones.

Introducción

Se estima que cada año nacen más de 15 millones de recién nacidos prematuros¹ y más de un millón fallecen por complicaciones relacionadas con la prematuridad, convirtiéndola en la segunda causa de muerte por debajo de los 5 años a nivel mundial y en la primera causa en países con mayor nivel de ingresos^{2,3}.

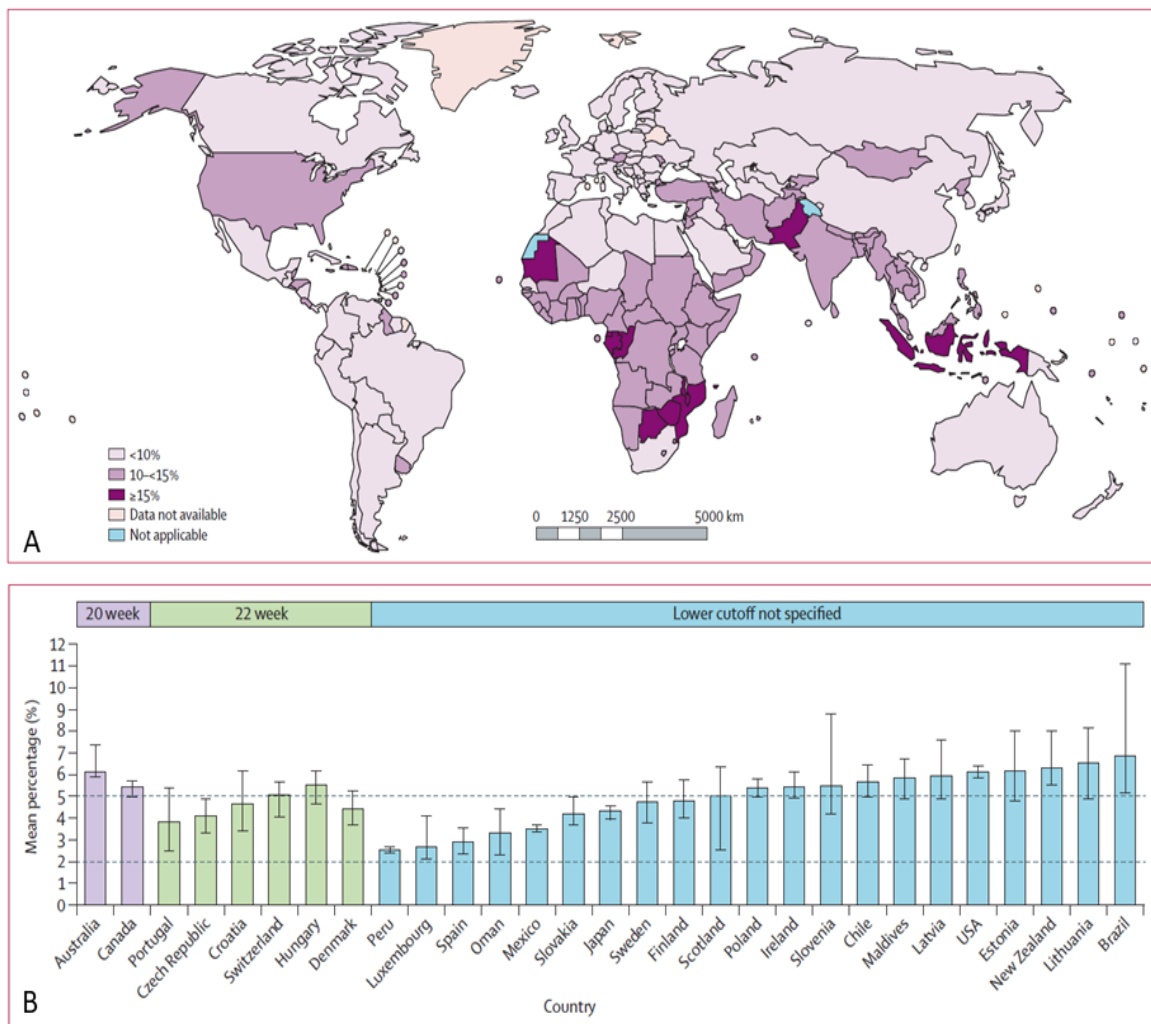
Según los datos reportados, existe una gran variabilidad en la tasa de prematuridad entre diferentes países⁴, y aunque África y Sur Asia concentran el 60% de los partos prematuros, las tasas reportadas en Europa oscilan entre el 5 y el 14%, diferencias que se mantienen incluso entre países con similar nivel de ingresos, por lo que probablemente además de factores biológicos, también influyan otros determinantes sociales (Fig. 1). Las causas de la prematuridad son múltiples y en ocasiones desconocidas^{5,6}, y a pesar de los esfuerzos para prevenir la prematuridad, las tasas se han mantenido estables en los últimos años, o incluso han aumentado en algunos países¹.

Existen también grandes desigualdades en cuanto a la tasa de supervivencia, falleciendo durante los primeros días de vida el 90% de los recién nacidos prematuros extremos (nacidos antes de las 28 semanas de gestación, según clasificación de la OMS) en países con menor nivel de ingresos y el 10% de los nacidos en países con mayor nivel de ingresos, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de muerte⁷⁻⁹. Además, independientemente del lugar de nacimiento, muchos de estos recién nacidos prematuros presentarán secuelas derivadas de su prematuridad, siendo las más frecuentes los trastornos del neurodesarrollo y la enfermedad pulmonar crónica.

En los últimos años, el esfuerzo colaborativo entre diferentes redes neonatales y las revisiones sistemáticas han permitido conocer las tendencias de mortalidad y supervivencia sin secuelas del recién nacido muy prematuro (RNMP), nacido antes de las 32 semanas de gestación. Los resultados muestran un aumento de la supervivencia³, incluso en aquellos pacientes nacidos en el límite de la viabilidad^{10,11}, pero a expensas de un aumento de la patología respiratoria crónica en estos pacientes, con gran variabilidad entre países y centros^{12,13} y con importantes implicaciones a medio y largo plazo¹⁴⁻¹⁷.

El diseño de intervenciones eficaces para la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la patología respiratoria del recién nacido prematuro, estrategias que sean coste-efectivas y de fácil aceptación tanto por cuidadores como familias, podrían tener un fuerte impacto en los sistemas de salud y en las vidas de muchos recién nacidos prematuros de todo el mundo, en términos de años de vida ajustados por calidad de vida.

Figura 1. Tasa de prematuridad por países año 2010 (A) y porcentaje reportado de prematuros nacidos por debajo de las 28 semanas de gestación en función de los países y de la EG mínima (B).



Adaptado de *Blencowe H et al, National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications, Lancet 2012;379(9832):2162-2172.*

Apartado 1. La insuficiencia respiratoria del recién nacido muy prematuro

1. Desarrollo pulmonar fetal

Cuando el embrión tiene aproximadamente cuatro semanas aparece el divertículo respiratorio o esbozo pulmonar. En un primer momento, el esbozo pulmonar se comunica con el intestino anterior, pero al extenderse en dirección caudal se separa de éste mediante los rebordes traqueoesofágicos. Más tarde, estos rebordes forman el tabique traqueoesofágico, de este modo el intestino anterior queda dividido en una porción dorsal, el esófago, y otra ventral, la tráquea y los esbozos pulmonares¹⁸.

Al inicio de la quinta semana, los esbozos aumentan de tamaño para formar los bronquios principales derecho (con tres bronquios secundarios) e izquierdo (con dos bronquios secundarios). Al producirse este crecimiento en dirección caudal y lateral, los esbozos pulmonares se introducen en una cavidad denominada canal pericardioperitoneal. Posteriormente, este canal se separa mediante los pliegues pleuroperitoneal y pleuropericárdico, dando lugar a las cavidades pleurales primitivas. El mesodermo que recubre la parte externa del pulmón evoluciona convirtiéndose en pleura visceral y la hoja somática que cubre la pared interior se transforma en pleura parietal, dejando entre ambas un espacio virtual llamado cavidad pleural.

En un desarrollo posterior, los bronquios secundarios se dividen repetidamente y forman 10 bronquios terciarios o segmentarios en el pulmón derecho y 8 en el izquierdo, con lo que se crean los segmentos broncopulmonares del pulmón del adulto y hacia el final del sexto mes se habrán originado aproximadamente 17 generaciones de subdivisiones. Antes de que el árbol bronquial alcance su forma definitiva, se formarán seis divisiones adicionales en el periodo postnatal.

Las etapas del desarrollo pulmonar se describen en la Tabla 1. Hasta el séptimo mes de desarrollo intrauterino los bronquiolos se dividen continuamente formando conductos cada vez más pequeños y su vascularización aumenta de forma constante. Algunas de las células cúbicas de los bronquiolos respiratorios se transforman en células delgadas y planas haciendo posible así la respiración al entrar en contacto con los capilares sanguíneos y linfáticos en un espacio denominado saco terminal o alveolo primitivo (fase sacular).

A partir del séptimo mes hay suficientes capilares como para que tenga lugar el normal intercambio de gases. En los dos últimos meses de vida intrauterina y durante varios años después del nacimiento, aumenta de forma constante el número de sacos terminales (fase alveolar). Además, las células que revisten estos sacos, denominados neumocitos tipo I, adelgazan de manera que los capilares circundantes sobresalen hacia los sacos alveolares y su función es permitir la difusión de gases a través de su citoplasma. Este contacto íntimo entre las células epiteliales y las endoteliales constituye la barrera alveolocapilar. Hacia el final de sexto mes también aparecen otro tipo de células: los neumocitos tipo II, células secretoras, encargadas de la producción de surfactante que se almacena en los cuerpos o corpúsculos lamelares y se pueden observar desde las semanas 22-24. El surfactante es un fluido con alto contenido en fosfolípidos que permite disminuir la tensión superficial en la interfase alveolocapilar, producción que se incrementa de forma significativa a partir de la semana 34. Así pues, antes de nacer los pulmones se encuentran ocupados por un líquido con altas concentración de cloro, escasas proteínas, surfactante y moco proveniente de las glándulas bronquiales.

Tabla 1. Etapas del desarrollo pulmonar.

Fase embrionaria 1-5 semanas	Desarrollo de la vía aérea
Fase pseudoglandular 5-16 semanas	Desarrollo árbol bronquial hasta llegar a los bronquiolos terminales (preacinar) Aparición de la circulación pulmonar (vasculogénesis) Crecimiento vascular y de la vía aérea
Fase canalicular 17-25 semanas	Formación de los acinos Crecimiento lecho vascular (angiogénesis) Diferenciación de las células epiteliales y aparición del surfactante
Fase sacular 26 semanas al nacimiento	Adelgazamiento de las células epiteliales Formación de sacos alveolares terminales Se establece la membrana alveolocapilar
Fase alveolar 32 semanas- 8 años	Aparición de alveolos maduros Contacto epitelial endotelial (capilares) bien desarrollado

Los movimientos respiratorios del feto se inician antes del nacimiento y propician la aspiración de líquido amniótico. Estos movimientos son fundamentales ya que estimulan el desarrollo pulmonar y la musculatura respiratoria. Al iniciarse la respiración tras el parto, la mayor parte el líquido que ocupaba los pulmones es reabsorbido rápidamente por los capilares sanguíneos y linfáticos. Cuando el líquido es reabsorbido de los sacos alveolares,

el surfactante permanece depositado en forma de una fina capa de fosfolípidos sobre las membranas de las células alveolares.

Al entrar el aire en los alveolos con la primera inspiración, la capa de surfactante impide que se produzca una interfase aire-agua con elevada tensión superficial. Si no existiera esa capa lipídica de surfactante se produciría el colapso alveolar durante la fase espiratoria (atelectasia). Los movimientos respiratorios después del nacimiento llenan los pulmones de aire, éstos se expanden y llenan la cavidad pleural. El desarrollo pulmonar continúa durante los primeros años de vida, esta fase de alveolarización permite pasar de entre 20 y 25 millones de alveolos en el recién nacido a término, a más de 300 millones en la edad adulta, con un diámetro de 0,1mm por alveolo.

2. Surfactante pulmonar

2.1 Historia del surfactante

Los primeros estudios sobre surfactante pulmonar los encontramos en Suiza en el año 1929 cuando Von Neegard estudió varios recién nacidos con atelectasias y especuló acerca del su posible origen debido a las fuerzas de retracción ejercida por la tensión superficial. Varios años después, en 1940 se relacionó como posible causa de muerte en recién nacidos que presentaban un pulmón hepatizado y Gruenwald describió el aspecto pulmonar de “queso suizo” debido a la presencia de zonas de atelectasia y a otras sobredistendidas. En esa misma década, las investigaciones de la doctora Avery fueron clave descubriendo el origen del surfactante como causa y posible tratamiento de lo que conocemos ahora como síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDR). Más tarde, hacia la década de los 60, Clements identificaría a los neumocitos tipo II como las células responsables de la producción de surfactante intentando sin éxito la administración de un lípido con propiedades similares.

En el año de 1970 Louis Gluck descubrió que los lípidos contenidos en el líquido amniótico podían ser indicativos de la madurez pulmonar y sus estudios contribuyeron al descubrimiento de la primera proteína del surfactante, iniciándose el desarrollo de los nuevos surfactantes en los años 80, cuando Fujiwara empleó un compuesto derivado del

tejido pulmonar de las vacas. Este fue el primer surfactante aprobado para su uso en humanos, inicialmente en Japón y posteriormente en Estados Unidos en 1990.

Hoy en día, además de producir el SDR en el paciente prematuro, sabemos que existen defectos genéticos y otros trastornos adquiridos relacionados con la producción y el metabolismo del surfactante que son causa de enfermedad pulmonar crónica. Existen dos tipos de surfactante, los de origen animal o naturales y los sintéticos. En la actualidad no hay ningún surfactante sintético disponible en el mercado, aunque uno de tercera generación (CHF 5633) ya ha sido probado en un ensayo clínico¹⁹ mostrando similar eficacia en comparación con el surfactante natural.

Estudios recientes indican que los surfactantes de origen animal tienen una eficacia similar en términos de muerte, displasia broncopulmonar (DBP) o neumotórax^{20,21}. En España, el único surfactante de origen animal autorizado y comercializado actualmente es el surfactante pulmonar porcino (poractant alfa). La composición y dosificación de los surfactantes naturales se detallan en la Tabla 2.

2.2 Composición, función y metabolismo del surfactante

La composición del surfactante es compleja y está formada por 90% lípidos, principalmente dipalmitoil fosfatidilcolina o DPPC (60-70%), lípido que por sí solo disminuye la tensión superficial²². Aunque la presencia en el surfactante de fosfatidilglicerol no es indispensable, su presencia indica maduración completa. El resto de los componentes son proteínas (8%) y carbohidratos (2%). Se conocen 4 proteínas que componen el surfactante: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. La SP-A y SP-D son hidrofílicas e intervienen en la respuesta inmune frente a patógenos y la SP-B y SP-C son hidrofóbicas y mantienen la estructura del surfactante al favorecer la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. Mutaciones en los genes que codifican las proteínas B y C (SP-B y SP-C) y la proteína transportadora de fosfolípidos ABCA3, se asocian a SDR y a enfermedad pulmonar intersticial y aunque las mutaciones heterocigotas de ABCA3 son principalmente asintomáticas, hay evidencia de que determinadas mutaciones de un solo alelo pueden afectar a la homeostasis del surfactante. Las mutaciones en la proteína C pueden ser dominantes o esporádicas y conducen a un amplio espectro de manifestaciones desde formas de SDR hasta la fibrosis pulmonar en el adulto²³.

La principal función del surfactante es disminuir la tensión superficial de los líquidos que recubren los alveolos pulmonares al reducir las fuerzas de atracción entre sus moléculas. En su ausencia, la tensión superficial es de unas 50 dinas/cm², que se reduce a valores entre 5-30 dinas/cm², lo que facilita la expansión pulmonar²⁴.

De la Ley de Laplace se deduce que la tensión superficial es inversamente proporcional al radio del alveolo y directamente proporcional a la presión del gas en la esfera, por lo que al disminuir el radio aumenta la tensión superficial y los alveolos más pequeños serán los más propensos a colapsarse. Al concentrarse de una forma especial en la superficie de los alveolos, el surfactante reduce la tensión superficial por debajo de las 10 dinas/cm². En los alveolos grandes se disemina en una capa más fina en la superficie del líquido alveolar. Durante la respiración, la diferencia de presiones intraalveolares entre los alveolos de distinto tamaño determina también el colapso de los más pequeños. Sin embargo, la presencia de surfactante permite igualar las presiones de alveolos grandes y pequeños manteniendo así la integridad del sistema. Además, gracias a la presión oncótica del plasma, impide la fuga de líquido desde la circulación pulmonar hacia los alveolos (Fig. 2).

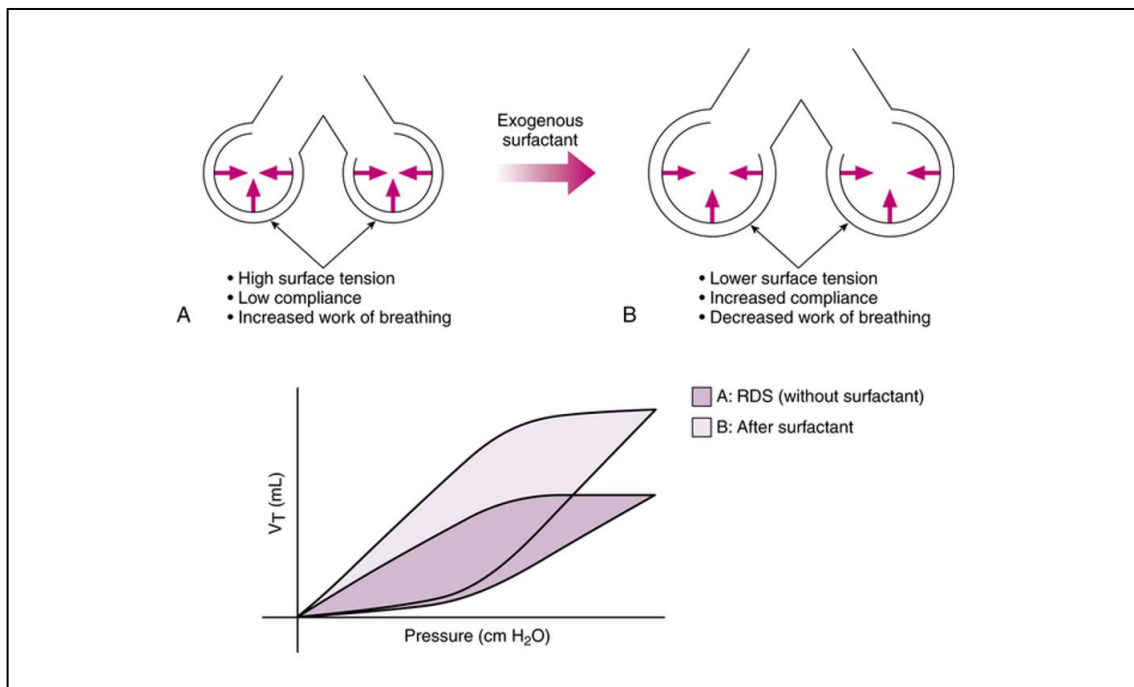
En resumen, la presencia de surfactante en los alveolos evita el colapso y el edema pulmonar. Una vez secretado el surfactante, éste vuelve a los neumocitos tipo II donde se recicla mediante un proceso endocítico inicialmente en unas micro vesículas para volver posteriormente a los cuerpos lamelares. Gran parte de la función del surfactante va a depender de este proceso de reciclaje ya que contribuye a mantener un volumen constante, se estima que la producción del surfactante es de aproximadamente 50-100 mL/kg en el recién nacido a término y, sin embargo, sólo de 4-5 mL/kg en el recién prematuro al nacer^{25,26}.

Tabla 2. Composición y dosificación de los surfactantes naturales comercializados.

Surfactante	Animal	Fosfolípido (FL)	Proteínas	Concentración de FL	Dosificación
Beractant (Survanta®, Abbvie Inc, USA)	Extracto pulmón bovino	DPPC y FG	<0,1% SP-B y 1% SP-C	25mg/mL	4mL/Kg (equivale a 100mg/Kg de FL)
Calfactant (Infasurf®, ONY Inc, USA)	Lavado de células pulmonares bovinas	DPPC y FG	0,7% SP-B y 1% SP-C	35mg/mL	3mL/Kg (equivale a 105mg/Kg de FL)
Poractant alpha (Curosurf®, Chiesi, Italia)	Extracto pulmón porcino	DPPC y FG	0,6% SP-B y 1% SP-C	80mg/mL	2,5mL/Kg (equivale a 200mg/Kg de FL) 1,25mL/Kg (equivale a 100mg/Kg de FL)
Bovactant (Alveofact®, Lyomark, Alemania)	Lavado de células pulmonares bovinas	DPPC y FG	1% SP-B y SP-C	45mg/mL	1,2mL/Kg (equivale a 50mg/Kg de FL)

Abreviaciones. DPPC: dipalmitoil fosfatidilcolina; FG: fostatidilglicerol; SP-B: proteína del surfactante tipo B; SP-C: proteína del surfactante tipo C. Adaptado de *Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics. 2014;133(1):156-63.*

Figura 2. Efectos del surfactante pulmonar sobre el alveolo.



Adaptado de Soll R, *Overview of surfactant treatment: evidence from systematic reviews*, *Cochrane Neonatal* 2021.

2.3 Moduladores de la síntesis e inactivación del surfactante pulmonar

La administración de glucocorticoides prenatales reduce el riesgo de SDR en el recién nacido prematuro al acelerar la maduración estructural pulmonar estimulando la producción de fosfolípidos y la liberación de surfactante²⁷. Factores como la acidosis, la hipoxemia, la hipoperfusión y la hipotermia pueden interferir en la función del surfactante y una producción o reciclaje deficiente de surfactante producirá mayor colapso alveolar, hipoxia y acidosis, aumentando las resistencias vasculares pulmonares y agravando el problema. Así pues, condiciones como la asfisia perinatal, la infección pulmonar, la hemorragia pulmonar, el síndrome de aspiración meconial, la hipoplasia pulmonar o incluso la hernia diafragmática congénita pueden asociarse a cierto grado de déficit secundario de surfactante.

3. Síndrome de distrés respiratorio neonatal

El SDR, también conocido como enfermedad de membrana hialina, es el trastorno respiratorio más frecuente en el recién nacido prematuro, siendo su incidencia inversamente proporcional a la EG. Se estima que afecta casi a más del 60% de los prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación, al 30% entre las 28 y 34 semanas y a menos del 5% de los nacidos más allá de las 34 semanas²⁸.

En España según datos del registro SEN 1500 durante el periodo 2010-2015²⁹, con una tasa reportada de maduración pulmonar completa del 70%, la incidencia de SDR fue del 66% en los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación, recibiendo surfactante el 55% de ellos.

3.1 Fisiopatología

La causa principal del SDR es el déficit primario de surfactante asociado a la prematuridad. La ausencia o disfunción de surfactante en el pulmón del recién nacido prematuro produce una elevada tensión superficial a nivel alveolar que conduce a un pulmón con menor volumen (menor capacidad residual funcional), con mayor espacio muerto, menor adaptabilidad o menos compliante y más inestable al final de la espiración. La alteración de la función pulmonar conduce a zonas de colapso alveolar o atelectasias y a una hipoxemia secundaria por una alteración en la ventilación – perfusión, agravada a su vez por los cortocircuitos derecha - izquierda intra y extrapulmonares (a través del foramen oval y del ductus arterioso).

El déficit de surfactante también produce una inflamación pulmonar con lesión del epitelio respiratorio, edema pulmonar y aumento de la resistencia de la vía aérea, tanto por lesión directa, secundaria a un aumento de la presión necesaria para reclutar el alveolo, como por la compresión directa del edema intersticial de las vías aéreas de menor tamaño.

La inflamación pulmonar produce edema y liberación de citoquinas que contribuyen a la inactivación del surfactante, junto con la alteración del metabolismo oxidativo. El edema pulmonar también interfiere en la reabsorción de líquido del pulmón que se ve enlentecida agravando el componente de edema e interfiriendo en el intercambio gaseoso. Esta alteración del intercambio gaseoso, además de provocar hipoxemia, altera la ventilación, produciendo una elevación de la presión parcial arterial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$) con la consiguiente acidosis respiratoria, y cierto componente de acidosis

metabólica también puede estar presente, ya que el metabolismo anaeróbico conduce a una elevación del ácido láctico en respuesta a la hipoxemia y a la mala perfusión tisular³⁰.

3.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SDR caracterizadas por una función pulmonar anómala e hipoxemia, aparecen a los pocos minutos o horas de vida, presentando un empeoramiento progresivo a lo largo de las primeras 48 horas de vida. Los signos característicos son:

- la taquipnea que intenta mantener el volumen minuto a expensas de aumentar la frecuencia respiratoria.
- el aleteo nasal indicativo del uso de musculatura respiratoria accesoria.
- el quejido espiratorio resultado de la exhalación de aire a través de una glotis parcialmente cerrada.
- las retracciones subcostales, intercostales y xifoideas a causa de las elevadas presiones intratorácicas, necesarias para tratar de expandir unos pulmones con baja adaptabilidad o compliance, dentro de una caja torácica que ofrece poca resistencia siendo fácilmente distensible.
- la cianosis secundaria al cortocircuito derecha – izquierda intra y extrapulmonar.

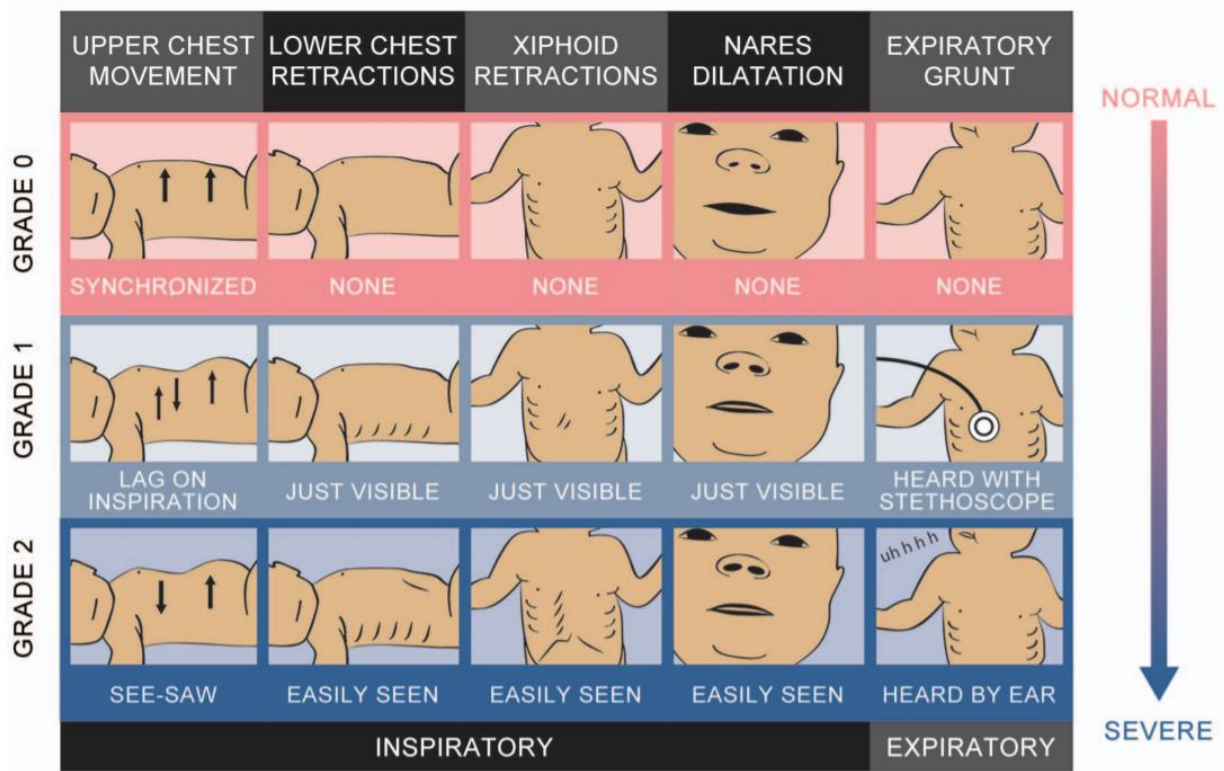
Una herramienta muy utilizada para valorar la presencia e intensidad de la dificultad respiratoria del recién nacido es la escala de Silverman-Andersen o RSS (Respiratory Severity Score) (Fig. 3). Es una escala sencilla, no invasiva y con buen acuerdo interobservador, muy utilizada en centros situados en zonas con pocos recursos ya que permite valorar de forma rápida la necesidad de soporte respiratorio y la necesidad de traslado³¹. Cuando se valora a la hora de vida, ha demostrado tener buena correlación con los niveles de pCO₂ y predice la necesidad de escalar el soporte respiratorio con un AUC=0,85 y con un punto de corte >3 (Se 62%, Sp 91%, LR+ 6,9, LR- 0,42)³².

Recientemente se ha propuesto una versión simplificada de esta escala, que en un estudio preliminar ha demostrado similar AUC, para predecir la necesidad de soporte respiratorio, pero todavía no ha sido validada.

La escala RSS también ha sido utilizada en un estudio reciente para evaluar la necesidad de tratamiento con surfactante, en una cohorte con más de 150 recién nacidos prematuros con una EG media de 29 semanas, de los cuales el 40% no había recibido

corticoides prenatales³³. Entre sus resultados destaca que un RSS >2 a las 2 horas de vida fue el mejor predictor de la necesidad de tratamiento con surfactante con una OR=5,15.

Figura 3. Escala de gravedad de dificultad respiratoria de Silverman-Andersen o RSS (Respiratory Severity Score). Puntuación 0-10.



Adaptado de McAdams et al. *Implementation of Bubble CPAP in a Rural Ugandan Neonatal ICU. Respir Care.* 2015 Mar;60(3):437-45.

3.3 Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico y radiológico³⁴. Los hallazgos clásicos en la radiografía simple de tórax (RxT) en el SDR son un volumen pulmonar reducido o pulmón poco expandido, asociado a un patrón reticulogranular difuso en vidrio deslustrado con broncograma aéreo visible (Fig. 4). La utilidad de la RxT para el diagnóstico de SDR descrita en la literatura es diversa a pesar de ser la prueba de imagen más utilizada a la práctica clínica, habiéndose descrito una sensibilidad del 91,3% y una especificidad del 84,2% para el diagnóstico del SDR en comparación con la clínica³⁵. Probablemente el hecho de que las interpretaciones no fueran ciegas podría haber sobrestimado estos parámetros.

Figura 4. Radiografía simple de tórax al ingreso de un recién nacido con SDR y estabilizado con CPAP.



Se observa patrón pulmonar reticulogranular bilateral con broncograma aéreo característico.

La estimación de la gravedad del SDR mediante RxT parece moderada, ya que un estudio reportó una concordancia clínica en el 62% de los casos³⁶. Con las tasas actuales de maduración pulmonar en muchos centros (>90%), puede resultar más difícil identificar el patrón característico del SDR y valorar su gravedad en la RxT, sobre todo para el personal menos experimentado, ya que con frecuencia vemos formas más leves de enfermedad o patrones mixtos^{37,38}.

La RxT, por otro lado, permite identificar la correcta administración de surfactante en los pulmones ya que el patrón radiológico se modifica al poco tiempo del tratamiento y permite valorar la necesidad de administrar una segunda dosis³⁹.

Perri et al.⁴⁰ en un estudio reciente utiliza una escala de puntuación radiológica (Pt-RxT) para evaluar la gravedad del SDR proponiendo 4 patrones a los que les asigna diferente puntuación obteniendo una puntuación final de entre 0 y 8 puntos (Fig.5).

En su estudio incluye a 56 recién nacidos prematuros con una EG media de 31 semanas afectados de SDR y estabilizados con CPAP y evalúa la escala radiológica como predictor de la necesidad de tratamiento con surfactante, encontrando un AUC=0,80 (IC95% 0,74 – 0,86), y un valor ≥ 4 como mejor punto de corte con una sensibilidad de 82% y una especificidad del 76%.

La gasometría arterial en el SDR puede mostrar signos de hipoxemia que mejora al aumentar el aporte de oxígeno y al inicio la pCO₂ puede ser normal. A medida que progresa la enfermedad, aumenta la hipercapnia a causa de un peor intercambio gaseoso y a la hipoventilación secundaria a la fatiga muscular, que se puede ver agravada en caso de aparición de apneas frecuentes.

3.4 Diagnóstico diferencial y evolución

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de insuficiencia respiratoria en el recién nacido como pueden ser la taquipnea transitoria, la neumonía bacteriana, el neumotórax, la cardiopatía congénita y las enfermedades intersticiales neonatales, así como otras enfermedades extrapulmonares como puede ser la hipertensión pulmonar. Generalmente, la EG, las manifestaciones clínicas y la RxT nos permitirán hacer el diagnóstico diferencial, aunque en ocasiones, y sobre todo en los pacientes de más de 34 semanas de EG, es fácil que se solapen algunas patologías lo que dificulta el diagnóstico.

Típicamente el SDR evoluciona durante las primeras 48-72 horas y a medida que aumenta la producción de surfactante endógeno, mejora progresivamente la función respiratoria y el intercambio gaseoso. Los hallazgos en la RxT también se modifican con el transcurso de la enfermedad y son más evidentes en el caso de administración de surfactante^{41,42}. Generalmente el cuadro se resuelve en una semana⁴³.

3.5 Tratamiento del SDR

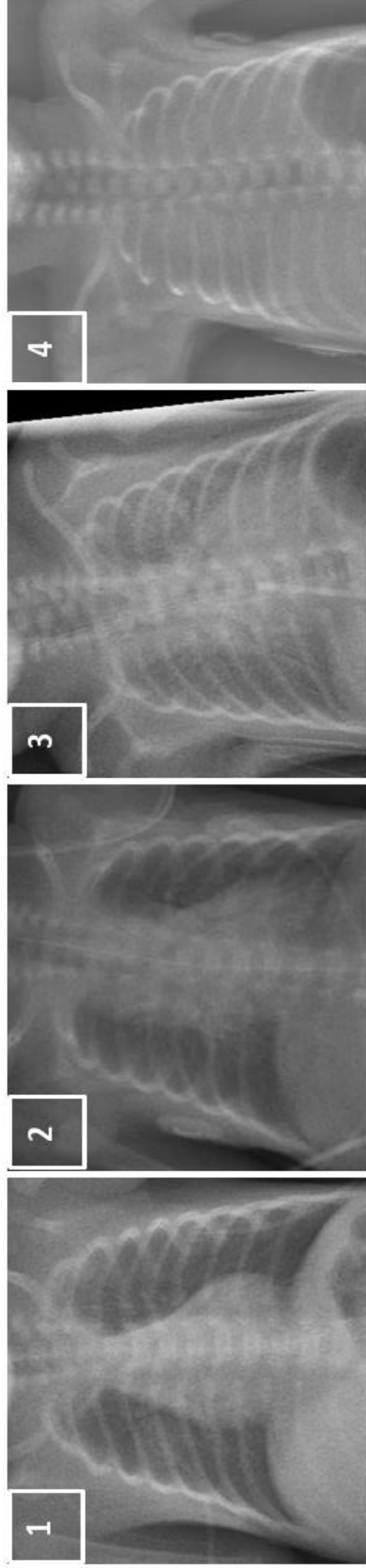
3.5.1 Cuidados generales y soporte respiratorio

El tratamiento del SDR en el paciente muy prematuro se fundamenta en unos cuidados generales (regulación de la temperatura, manejo de líquidos, nutrición parenteral, nutrición enteral precoz con leche materna), en un adecuado soporte respiratorio y en la administración de surfactante cuando es necesario^{44,45}.

El soporte respiratorio con presión positiva continua (PPC) previene el colapso pulmonar, estrategia recomendada en el soporte a la transición del recién nacido prematuro menor de 30 semanas de gestación⁴⁶. Existen diversas modalidades de soporte respiratorio o ventilación no invasiva (VNI) utilizados en el paciente prematuro⁴⁷ (Fig. 6), siendo la PPC o CPAP (continuous positive airway pressure) la más ampliamente utilizada en la prevención o tratamiento del SDR.

Una revisión reciente de la Cochrane⁴⁸ concluye que el uso de CPAP en prematuros afectados de SDR se asocia a una reducción de la incidencia de insuficiencia respiratoria y del uso de ventilación mecánica (VM) y a un aumento de neumotórax en comparación con la respiración espontánea con oxígeno suplementario; como limitación encontramos que son pocos estudios y que la mayoría son de hace más de 40 años. Sin embargo, parece una estrategia segura ya que estudios de seguimiento demuestran una disminución de la morbilidad respiratoria sin efectos adversos sobre el neurodesarrollo en comparación con la intubación^{49,50}. Hoy en día se desconoce cuál es el mejor momento para iniciar el soporte con CPAP ni el nivel de presión inicial óptimo⁴⁸.

Figura 5. Puntuación radiológica del SDR.

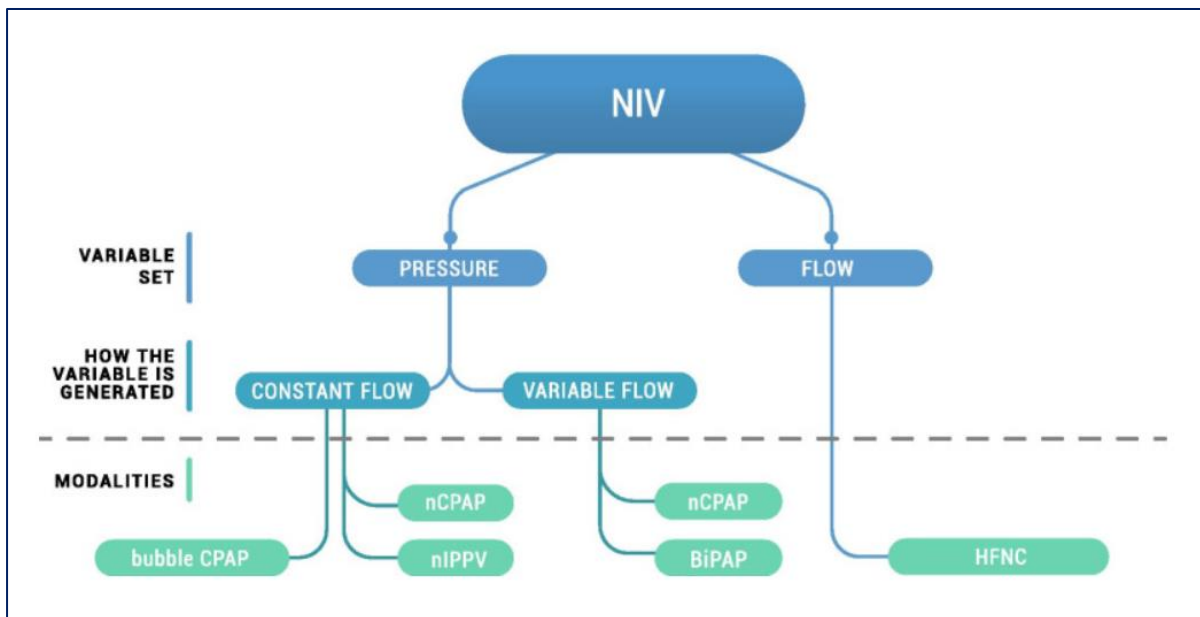


0=normal; 1=patrón ligeramente esmerilado; 2=patrón esmerilado con bordes de silueta cardíaca y diafragma difuminados; 3=broncograma y bordes difíciles de delimitar; 4= pulmón blanco con o sin broncograma y bordes borrados. Cada pulmón puntúa por separado. Máxima puntuación 8. Imágenes propias.

En los últimos años también se han probado otras modalidades como la ventilación por presión positiva intermitente nasal (nIPPV) o NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation) o la administración de una presión positiva intermitente (con una frecuencia respiratoria programada) a través de unas cánulas o de una mascarilla nasal, presentando como principal limitación la necesidad de disponer de un respirador, lo que la hace menos atractiva frente a sistemas más sencillos y económicos como puede ser el CPAP. Una revisión sistemática comparando NIPPV con CPAP muestra una reducción significativa del riesgo de fracaso respiratorio a favor de la NIPPV en recién nacidos prematuros con SDR, sin encontrar diferencias en DBP, pero los resultados deben interpretarse con cautela, ya que los estudios están realizados en prematuros mayores de 32 semanas de gestación, pacientes de bajo riesgo de fracaso respiratorio y de evolución a DBP. En este sentido, un ensayo clínico reciente en menores de 30 semanas de gestación no muestra diferencias significativas en cuanto a fracaso post extubación comparando ambas modalidades⁵¹.

Por último, recientemente se ha visto un uso creciente de las cánulas nasales de alto flujo (CNAF) en las unidades neonatales, como soporte respiratorio del prematuro extremo en fase de recuperación. Es un sistema efectivo para administrar oxígeno humidificado mediante una interfase muy cómoda para el paciente y con baja incidencia de lesiones por presión. Con flujos de entre 2-8 litros por minutos su efecto se basa en su capacidad para generar una presión de distensión continua, manteniendo así la capacidad residual funcional, reduce la resistencia inspiratoria y el trabajo respiratorio y ayuda a lavar el espacio muerto nasofaríngeo⁵². Por este motivo ha sido probada como soporte primario para el tratamiento del prematuro mayor de 28 semanas con SDR^{53,54} aunque ha mostrado inferioridad frente al CPAP ya que el grupo con CNAF presentó, de forma significativa, mayor riesgo de fracaso respiratorio.

Figura 6. Modalidades de ventilación no invasiva utilizadas en el recién nacido prematuro.



Abreviaciones. NIV: ventilación no-invasiva; CPAP: presión continua en la vía aérea; nCPAP: CPAP nasal; nIPPV: ventilación por presión positiva intermitente nasal; HFNC: cánulas nasales de alto flujo. Adaptado de Bianco F et al. *Aerosol drug delivery to spontaneously breathing preterm neonates: lessons learned. Respir Res. 2021 Feb 26;22(1):71.*

3.5.2 Tratamiento con surfactante

Después varias décadas, los más de 30 estudios realizados evaluando los beneficios del surfactante en el SDR son claros tal y como demuestran varios metaanálisis con más de 6700 neonatos incluidos. El tratamiento del SDR con surfactante ha disminuido la mortalidad de los recién nacidos prematuros afectados de SDR, la incidencia de neumotórax, así como la necesidad de VM^{55,56}.

a) Surfactante profiláctico

El uso creciente de corticoides prenatales ha favorecido el cambio a CPAP y surfactante selectivo en el recién nacido prematuro, frente al surfactante profiláctico^{49,57,58}. Estudios recientes con un gran número de pacientes evidencian que hasta un 40% de los prematuros menores de 28 semanas estabilizados con CPAP no precisarán la administración de surfactante⁵⁹. En ese sentido, un metaanálisis publicado por Rojas-Reyes et al.⁶⁰ en 2012 evidenció una mayor mortalidad y DBP en aquellos pacientes que recibieron surfactante profiláctico con un RR=1,13 (IC95% 1,02 – 1,25), por lo que en la actualidad

es una práctica poco recomendable y solo debe contemplarse en situaciones especiales: prematuros menores de 30 semanas de gestación con SDR que requieren intubación en sala de partos^{44,45,61} y pacientes estabilizados con CPAP en caso de centros con baja tasa de maduración pulmonar (<50%).

b) Surfactante selectivo o de rescate

El tiempo óptimo para la administración de surfactante va a depender de varios factores, como pueden ser la gravedad del cuadro clínico, el grado de oxigenación del paciente, el tipo y modalidad de soporte respiratorio empleado y la técnica que vayamos a emplear para administrar el surfactante. Dos revisiones de la Cochrane, una del año 2007⁶² y la otra de Bahadue et al.⁶³ en 2012, incluyendo a más de 3000 pacientes, concluyeron que la administración precoz de surfactante, definida como antes de las dos horas de vida, se asociaba a una reducción significativa de muerte, de DBP (definida a las 36 semanas de EPM) y de escape aéreo, sin aumentar el riesgo de hemorragia pulmonar o hemorragia intraventricular (HIV) grave.

La estrategia más frecuentemente utilizada hasta hace unos años para administrar surfactante ha sido la técnica INSURE (INTubación-administración de SURfactante-Extubación), inicialmente empleada por Verder et al.⁶⁴⁻⁶⁶, sigue siendo hoy en día la principal forma de administración de surfactante en muchas unidades neonatales⁶⁷. Un metaanálisis reciente⁶⁸ comparando INSURE con CPAP no encontró diferencias significativas en ninguno de los desenlaces evaluados (muerte, DBP, HIV grave o escape aéreo).

La tendencia actual en el manejo del recién nacido prematuro con SDR, es evitar la intubación y la VM. La intubación es un procedimiento molesto que puede dañar la laringe y la tráquea y no está exento de efectos adversos. Según un estudio que evalúa más de 300 intubaciones neonatales, 4 de cada 10 intubaciones se asoció a efectos adversos, la gran mayoría relacionados con el número de intentos de intubación y en situaciones de emergencia⁶⁹. Las más frecuentes son la lesión de la vía aérea y el desplazamiento del tubo endotraqueal hacia el bronquio principal derecho, que puede producir una hiperinsuflación del pulmón ventilado con mayor riesgo de fuga aérea y atelectasia en el pulmón contralateral. Además, la aplicación de una presión positiva en el pulmón del recién nacido, aunque sea durante pocos minutos u horas puede favorecer la evolución a enfermedad pulmonar crónica⁷⁰, por lo que en los últimos años se han buscado sistemas alternativos o menos invasivos para la administración de surfactante.

3.5.3 Recomendaciones actuales para la administración de surfactante

A medida que los cuidados perinatales y la VNI han ido mejorando, las recomendaciones sobre el tratamiento con surfactante han ido evolucionando, pasando de surfactante profiláctico a surfactante de rescate, idealmente antes de las dos primeras horas de vida y con criterios de FiO_2 , inicialmente según EG y ya desde la publicación de las recomendaciones europeas en 2019 con un único punto de corte de $FiO_2 > 0,3$. Sin embargo, sigue habiendo una gran variabilidad, tal y como refleja la Tabla 3, en las recomendaciones entre las principales sociedades científicas a nivel internacional^{45,61,71} y entre unidades neonatales de un mismo país.

3.5.4 Técnicas para la administración de surfactante

a) Administración de surfactante mediante catéter fino

En la última década se han desarrollado técnicas menos invasivas para administrar el surfactante con la intención de minimizar el daño provocado por la VM, conocidas como LISA (Less Invasive Surfactant Therapy) o MIST (Minimally Invasive Surfactant Administration,), habiéndose ensayado con diversos dispositivos (sonda de alimentación, catéter arterial fino). Los estudios iniciales datan del año 1992 cuando Verder et al.⁶⁶ ensayaron, en unos pocos casos, la administración de surfactante a través de un catéter traqueal de pequeño tamaño. Pero no fue hasta muchos años después, cuando el grupo alemán de Angela Kribs publicó sus primeros estudios utilizando este método, en un intento de evitar la intubación y la VM en el prematuro extremo⁷². Estas técnicas han demostrado disminuir el riesgo de DBP y mortalidad, respecto al modo convencional de administración de surfactante^{68,73} sin diferencias en el pronóstico neurológico a corto-medio plazo⁷⁴⁻⁷⁶ por lo que su uso se ha extendido rápidamente⁷⁷.

Además, parece ser una intervención coste-efectiva según dos informes económicos publicados en Reino Unido⁷⁸ y en España⁷⁹, basados en las estadísticas nacionales y en los resultados del metaanálisis de Isayama et al.⁶⁸, estiman una reducción de costes al Sistema Nacional de Salud del 63% en los nacidos entre las 25 y 28 semanas de gestación y del 59% en los nacidos entre las 29 y 32 semanas, traducándose en un ahorro anual de más de tres millones y medio de euros en nuestro país.

El éxito del procedimiento no depende exclusivamente de la técnica, sino que también influyen otros factores como la elección correcta del candidato (en base a su EG,

dinámica respiratoria y contexto clínico) y de las condiciones que rodeen el procedimiento (mantenimiento de la temperatura, contención adecuada, VNI optimizada, etc.) y puede precisar analgesia y sedación. En ese sentido, en los últimos años se han desarrollado dispositivos específicos como el LISACath® (Chiesi Pharmaceuticals), el Surfath™ (Vygon) y el NeoFact® (Lyomark Pharma), con el objetivo de facilitar la administración de surfactante. Una revisión reciente de la Cochrane con más de 2000 pacientes incluidos concluye que la administración de surfactante mediante catéter fino, comparado con la administración mediante tubo endotraqueal, reduce el riesgo de muerte o DBP y la necesidad de VM en las siguientes 72 horas⁸⁰.

En muchas ocasiones la introducción del laringoscopio hasta la glotis produce bradicardia refleja, apnea y un descenso en la oxigenación tanto sistémica como regional cerebral⁸¹⁻⁸³, y aunque es transitoria y reversible con ventilación con presión positiva y oxígeno, el impacto que pueden tener sobre el sistema nervioso central del prematuro es desconocido. La sedación y/o analgesia asociadas a atropina, permiten mitigar estos efectos adversos, aunque en ocasiones interfieren con la dinámica respiratoria del paciente en forma de hipoventilación o incluso apnea central y pueden ser motivo de fracaso de la técnica⁸⁴.

Existe poca evidencia sobre la superioridad de las técnicas mínimamente invasivas frente a la técnica INSURE^{68,85} (en ambas se administra surfactante y se evita la VM prolongada), aunque sí ofrecen ventajas en zonas con pocos recursos⁸⁶. No obstante, factores como la heterogeneidad de los estudios, el pequeño tamaño muestral, la ausencia de enmascaramiento y el hecho que sea un procedimiento que la mayoría de las veces se realiza sin analgesia a diferencia del INSURE^{81,84}, contribuyen a las reticencias de algunas unidades neonatales a la hora de adoptar este método⁸⁷.

b) Administración de surfactante mediante mascarilla laríngea

A diferencia de lo que sucede con el tubo endotraqueal, el sello de la vía aérea que se logra con la máscara laríngea es menos seguro y, por tanto, su uso se ve limitado en ciertas situaciones (alto riesgo de regurgitación o necesidad de VM prolongada o con presiones elevadas). Sin embargo, su uso parece seguro en neonatos y se contempla en las guías de reanimación cardiopulmonar en pacientes por encima de los 1500g como alternativa al tubo endotraqueal, cuando el paciente no se puede ventilar adecuadamente con bolsa autoinflable o la intubación no se consigue⁴⁶. Dada su facilidad de colocación,

también se ha probado como método de administración de surfactante en el paciente prematuro con SDR. Varios estudios de pequeño tamaño muestral, en pacientes con SDR moderado, con EG >28 semanas, han demostrado que es un sistema eficaz para administrar surfactante, reduciendo la necesidad de VM en comparación con CPAP solo⁸⁸⁻⁹⁰. Incluso en un estudio que la compara con la técnica INSURE, encuentra menor necesidad de intubación tras el procedimiento con mascarilla, si bien es cierto que en ese estudio el grupo que recibe surfactante mediante INSURE, presenta una alta tasa de reintubación precoz, que los autores relacionan con un efecto adverso de la sedación para el procedimiento⁹¹.

El metaanálisis publicado en 2019 incluyendo 5 estudios, concluye que la administración de surfactante mediante mascarilla laríngea reduce la necesidad de intubación y/o VM comparada con solo CPAP, con un RR=0,57 (IC95% 0,38 – 0,85), pero que no existe suficiente evidencia en comparación con la administración de surfactante mediante INSURE o técnica LISA⁹².

c) Instilación faríngea de surfactante

Intentando evitar la intubación para administrar el surfactante se ha explorado su instilación nasofaríngea. En un primer estudio publicado en el año 2004, Kattwinckel et al.⁹³ administran surfactante nasofaríngeo de forma profiláctica durante el parto, previo a la salida de los hombros, con estabilización posterior con CPAP. Aunque la técnica es aparentemente segura, plantea dudas sobre su efectividad al utilizar las mismas dosis que las recomendadas para la administración endotraqueal, sin tener en cuenta las pérdidas del fármaco y por la inclusión de sólo tres pacientes menores de 28 semanas, que son los pacientes con mayor riesgo de presentar SDR, por lo que es difícil sacar conclusiones.

d) Surfactante nebulizado

Recientemente, siguiendo con la búsqueda de métodos no invasivos para poder administrar surfactante, ha llevado a probar diferentes sistemas como puede ser la nebulización o la atomización de surfactante. Sus potenciales ventajas son evitar la agresión a la hora de realizar la laringoscopia y que a priori permite una distribución más homogénea a nivel pulmonar⁴⁷. El desarrollo tecnológico de sistemas eficaces y seguros para administrar medicaciones en forma de aerosol y además compatibles con los actuales sistemas de VNI, lo convierten en un método muy atractivo para tratar el SDR en el paciente prematuro. Un estudio en conejos con SDR, muestra una eficacia similar entre surfactante

nebulizado y administrado endotraqueal a dosis equivalentes y en un tiempo inferior a 20 minutos y con un sistema trasladable a la práctica clínica⁹⁴. Dos estudios recientes han demostrado que la administración de surfactante nebulizado es factible y parece segura^{95,96} por lo que ya están en marcha nuevos estudios con mayor número de pacientes, que permitan confirmar estos datos y valorar su eficacia.

3.5.5 Respuesta al tratamiento y necesidad de dosis repetidas

La respuesta a la administración de surfactante en el SDR no siempre es igual y depende fundamentalmente del tipo o calidad del surfactante administrado, de la dosis, del tiempo de administración, de la técnica utilizada y del contexto clínico del paciente. Varios estudios demuestran que el surfactante tiene una vida media cercana a las 24 horas (entre 22 y 32 horas)^{97,98}. Generalmente, los pacientes con SDR estabilizados con CPAP, si el surfactante se administra a las dosis recomendadas, no suelen requerir dosis sucesivas^{99,100} y presentan buena evolución. Kattwinckel et al.¹⁰¹ comparan dos umbrales diferentes de FiO_2 (0,3 vs 0,4), para administrar una segunda dosis de surfactante 6 horas después de la primera, sin encontrar diferencias significativas en términos de necesidad de VM a las 72 horas ni días de soporte respiratorio. Sin embargo, sí observan un aumento en la mortalidad en los pacientes afectados de SDR complicado, definido como SDR asociado a sepsis o hipoxia-isquemia perinatal. En estas situaciones especiales, donde la respuesta al surfactante puede ser más errática debido a su inactivación, puede ser necesario administrar dos o más dosis de surfactante si se mantienen la clínica y las necesidades de oxígeno.

Tabla 3. Recomendaciones para la administración de rescate de surfactante en recién nacidos prematuros con SDR.

Sociedad científica	American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn⁴⁵	European Society for Pediatric Research (ESPR)⁷¹	Canadian Pediatric Society, fetus, and newborn committee⁶¹
	2014	2019	2021
Indicación primera dosis	<ul style="list-style-type: none"> - En < 30 semanas si intubación en sala de partos por SDR - En pacientes con CPAP considerar surfactante de rescate de forma precoz - No criterio de FiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - En < 30 semanas si requiere intubación en sala de partos por SDR - En los pacientes con CPAP con presión $\geq 6\text{cmH}_2\text{O}$, considerar surfactante si FiO₂ > 30% 	<ul style="list-style-type: none"> - En prematuros que requieren intubación en sala de partos por SDR (no específica edad gestacional) - En los pacientes con CPAP administrar surfactante si FiO₂ > 50%
Técnica recomendada	No especificada	Preferentemente LISA/MIST	Preferentemente LISA/MIST
Indicación dosis sucesivas	No si <12 horas, excepto si déficit secundario de surfactante (infección o neumonía, hemorragia pulmonar o aspiración de líquido meconial)	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar segunda o tercera dosis en caso de persistir la clínica de SDR y las necesidades de oxígeno y se han excluido otras causas - No precisa intervalo de tiempo ni criterio de FiO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar segunda o tercera dosis en caso de persistir la clínica de SDR y las necesidades de oxígeno - No precisa intervalo de tiempo ni criterio de FiO₂

Otros estudios más recientes también han explorado la eficacia de dosis repetidas en pacientes con SDR, encontrando resultados contradictorios. Ballard et al.¹⁰² en 2016 no encuentra diferencias en la evolución respiratoria tras la administración de hasta 5 dosis de surfactante en prematuros menores de 28 semanas, ventilados durante las dos primeras semanas de vida, y aunque en el ensayo clínico de Hascoët et al.¹⁰³ tampoco demuestran beneficios en términos de incidencia de DBP, sí encuentran mejores resultados al año de vida, valorados como necesidad de hospitalización de causa respiratoria o de terapia respiratoria.

En este sentido, las diferentes guías de tratamiento del SDR, tampoco muestran unas recomendaciones claras para administrar sucesivas dosis de surfactante, tal y como se refleja en la Tabla 3.

A pesar de los avances evidentes en el manejo del SDR de los últimos años, sigue habiendo una gran variabilidad entre Unidades Neonatales a la hora de guiar el tratamiento con surfactante y en su forma de administración¹⁰⁴, reflejo de que todavía quedan aspectos por resolver y de que probablemente debamos individualizar este tratamiento, teniendo en cuenta otros factores además de la EG y de la clínica respiratoria. En ese sentido, investigaciones recientes han explorado la combinación de marcadores clínicos y de imagen que permitan predecir la necesidad del tratamiento con surfactante, con el objetivo de mejorar la evolución respiratoria a medio y largo plazo.

4. Displasia broncopulmonar

4.1 Definiciones y fisiopatología

La DBP es una patología respiratoria crónica específica del recién nacido muy prematuro (RNMP). Es debida a una disrupción del desarrollo pulmonar, a diferencia de la enfermedad pulmonar crónica del recién nacido a término, relacionada con diversas patologías como la hernia diafragmática congénita o la hipoplasia pulmonar, que también requieren soporte respiratorio u oxigenoterapia prolongada. Las tasas de DBP son muy variables entre centros probablemente debido al tipo de población atendida en cada centro, al manejo respiratorio local (tipo de VNI y rangos de saturación objetivo) y a la definición utilizada. La incidencia de DBP es inversamente proporcional a la EG, afectando

aproximadamente al 40% de los menores de 28 semanas, aunque puede llegar a ser >80% en los menores de 24 semanas^{11,13,105}.

A pesar de ser un desenlace que siempre se reporta en todos los estudios, desde que fue descrita por primera vez por Northway en 1967¹⁰⁶, la definición de DBP ha ido evolucionando a lo largo de los años a raíz del aumento de la supervivencia de los prematuros nacidos en el límite de la viabilidad y a la mejora en los cuidados del paciente prematuro (corticoides prenatales, VNI y surfactante). Las definiciones utilizadas a la práctica clínica son las que valoran el soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM. La más empleada en nuestro medio es la propuesta por el NICHD en 2001¹⁰⁷ que clasifica la DBP como la necesidad de oxígeno durante ≥ 28 días y, en función de la situación respiratoria a las 36 semanas de EPM, la clasifica como leve (sin soporte respiratorio ni oxígeno), moderada ($FiO_2 < 0,3$) o grave ($FiO_2 > 0,3$ o necesidad de ventilación).

En 2016 se propuso una modificación de la definición del NICHD que incluía el tipo de soporte respiratorio y la necesidad de una confirmación radiológica de la DBP como enfermedad pulmonar parenquimatosa, así como la inclusión (grado IIIA) de los pacientes fallecidos entre los 14 días de vida y las 36 semanas de EPM, por una insuficiencia respiratoria secundaria a una enfermedad parenquimatosa pulmonar y no atribuible a otras causas¹⁰⁸. Finalmente, en 2019, Jensen et al.¹⁰⁹, tras comparar múltiples definiciones de DBP en 2677 prematuros menores de 32 semanas nacidos entre 2011 y 2015 y evaluada en diferentes puntos temporales, concluyó que la definición de DBP que mejor correlación presentaba con la mortalidad o morbilidad respiratoria a largo plazo, es la definición en base al tipo de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM, independientemente de la necesidad de oxígeno suplementario, clasificándola en leve en caso de precisar CNAF con flujo $\leq 2L/min$, moderada en caso de precisar CPAP nasal o IPPV nasal o CNAF con flujo $> 2L/min$ y grave en caso de precisar VM.

En los prematuros menores de 28 semanas tratados con surfactante, el hallazgo característico de la DBP es la disrupción de la fase canalicular o sacular del desarrollo pulmonar y que asocia una disminución de los septos e hipoplasia de los alveolos (menor número pero más grandes) condicionando una reducción de la superficie de intercambio gaseoso, una disregulación del desarrollo de la vascularización pulmonar con una distribución anómala de los capilares alveolares y un engrosamiento de la capa muscular de la arteriolas pulmonares, que conllevan un aumento de las resistencias pulmonares.

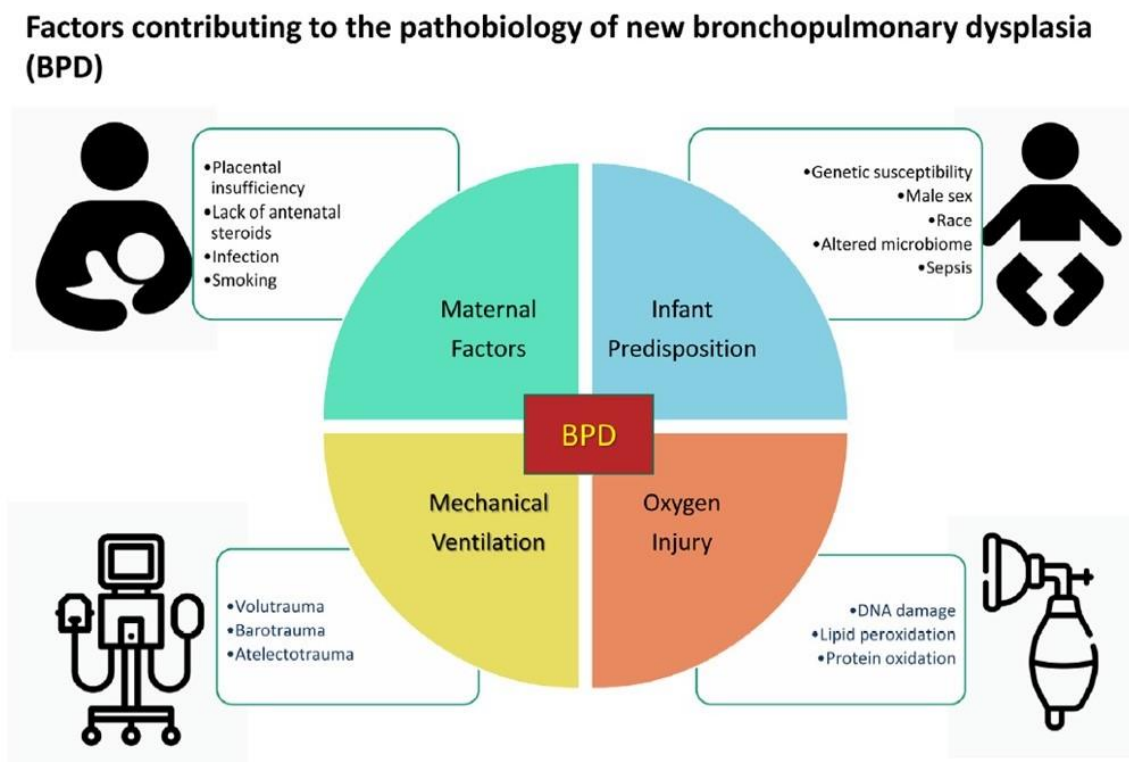
Esta alteración de la vasculogénesis, puede conducir a una enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar, que contribuye a la morbimortalidad a largo plazo asociada a la DBP^{110,111}. También podemos observar en estos pacientes un aumento en la formación de tejido elástico con un engrosamiento del espacio intersticial que puede comprometer la formación de septos y el desarrollo capilar. Todos estos hallazgos se diferencian de lo que se ha denominado clásicamente “old BPD” o DBP clásica, que se solía ver en RNMP más maduros (EG >28 semanas) en la época “pre-surfactante” y cuando las tasas de corticoides prenatales eran inferiores al 50%. La DBP en estos pacientes se caracterizaba por una inflamación, lesión de la vía aérea y fibrosis debidas a la VM y a la toxicidad por oxígeno¹¹². No obstante, estos cambios también se pueden ver en los recién nacidos muy inmaduros tratados con surfactante, en los que coinciden ambos hallazgos.

4.2 Factores de riesgo

El origen de la DBP es multifactorial, siendo la prematuridad extrema el principal factor de riesgo (Fig. 7). La restricción de crecimiento intrauterino es un factor independiente de DBP en el RNMP, ya que lo hace más vulnerable a la lesión pulmonar y a la alteración en la vasculogénesis^{113,114}. Estudios observacionales demuestran que los hijos de madres con preeclampsia presentan un mayor riesgo de desarrollar DBP, así como aquellos que presentan una elevación de factores angiogénicos en sangre de cordón¹¹⁵⁻¹¹⁷.

La inflamación y las infecciones prenatales y postnatales se han relacionado directamente con el desarrollo de DBP. Algunos estudios demuestran que el estar sometido a un ambiente inflamatorio intraútero, evidenciado por aumento de la concentración de interleucinas (IL-6, IL-8, IL-1B) y otros factores pro-inflamatorios, se relaciona con un aumento de la incidencia de DBP^{118,119}, así como en los pacientes nacidos tras una corioamnionitis, aunque la heterogeneidad entre el manejo prenatal y las definiciones de corioamnionitis y de DBP impiden establecer una relación causal evidente^{120,121}. Tanto la sepsis, con una OR=2,71 (IC95% 1,64-4,51) como demuestra un estudio australiano con más de 700 pacientes¹²², como la infección por Ureaplasma se han relacionado con un aumento de la incidencia de DBP en los menores de 28 semanas¹²³⁻¹²⁵.

Figura 7. Factores de riesgo asociados al desarrollo de DBP en RNMP.



Adaptado de Sahni M, Bhandari V. Recent advances in understanding and management of bronchopulmonary dysplasia. F1000Res. 2020 Jul 14;9:F1000 Faculty Rev-703.

La lesión producida por la VM se debe fundamentalmente al volutrauma por volúmenes corrientes excesivos que sobredistienden los alveolos y la vía aérea, más que por las presiones elevadas. Algunos estudios demuestran que los prematuros menores de 28 semanas que requieren VM en el séptimo día de vida, presentan un mayor riesgo de DBP ¹²⁶.

La toxicidad por oxígeno es otro factor importante en el desarrollo de DBP, produciendo inflamación y lesión pulmonar, ya que el RNMP es mucho más susceptible debido a la inmadurez de su sistema antioxidante (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, etc.)^{127,128}. Se estima que el riesgo de DBP aumenta de forma significativa tras la exposición a oxígeno durante las dos primeras semanas de vida.

El papel de la persistencia del conducto arterioso (DAP) en el desarrollo de la DBP también es controvertido. Aunque numerosos estudios han relacionado la presencia de un DAP hemodinámicamente significativo (hs-DAP) con la DBP en RNMP, estudios

posteriores a la utilización de indometacina profiláctica han obtenido resultados contradictorios a la hora de demostrar una relación causal entre hs-DAP y DBP¹²⁹⁻¹³¹.

4.3 Clínica

La exploración física en un RNMP con DBP es variable. Generalmente, presentará taquipnea y tiraje subcostal por aumento del trabajo respiratorio de intensidad variable, dependiendo del grado de edema pulmonar y/o colapso pulmonar. En ocasiones, si coexiste una obstrucción de la vía aérea, podemos auscultar sibilantes intermitentes y/o crepitantes. Clásicamente, la radiología simple y la tomografía computarizada (TC) se han utilizado para el diagnóstico y seguimiento de la DBP^{132,133}. La evolución radiológica es hacia un patrón heterogéneo de infiltrados intersticiales bilaterales sugestivos de edema o inflamación, con unas áreas hiperinsufladas y otras con pérdida de volumen. Los pacientes con DBP grave presentan densidades y áreas quísticas sugestivas de cambios fibróticos (Fig. 8), suelen presentar hipoxemia e hipercapnia, presentan una función pulmonar anormal secundaria a una disminución del volumen corriente, un aumento de la resistencia vascular y de la vía aérea con cierto grado de colapso dinámico que condiciona un atrapamiento aéreo y distribución anómala de la ventilación. La traqueo y la broncomalacia suelen estar presentes en estos pacientes y condicionan un colapso de la vía aérea en la espiración. La hipoxia alveolar en las zonas hipoventiladas induce la vasoconstricción local, las altas presiones en la microcirculación promueven el acúmulo de líquido en el espacio intersticial o ausencia de su aclaramiento y el aumento de presiones en la aurícula derecha favorece el edema pulmonar al evitar un adecuado drenaje linfático.

En la mayoría de RNMP, con el paso de las semanas o meses y el crecimiento pulmonar, la función pulmonar mejora progresivamente, lo que permite ir reduciendo el soporte respiratorio, manteniendo una oxigenación adecuada en aire ambiente. Los pacientes afectados de DBP grave, que generalmente son los que han precisado VM de forma prolongada, son los que presentan episodios recurrentes de hipoxia y son dependientes de VNI u oxígeno suplementario más allá de los seis meses de edad, tienen un riesgo aumentado de sobreinfecciones respiratorias, hiperreactividad bronquial, laringomalacia o traqueo-broncomalacia, estenosis subglótica y broncoaspiración. Además, una proporción significativa de ellos evolucionará a hipertensión pulmonar que puede condicionar mal pronóstico a largo plazo.

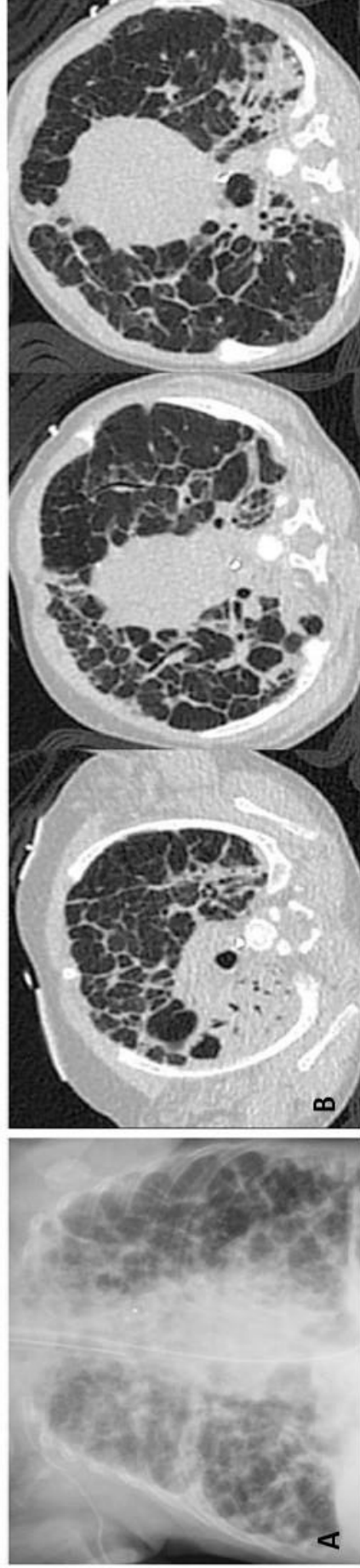
4.4 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de DBP, hoy en día se basa en una definición estandarizada en base a la necesidad de oxígeno y/o al tipo de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM. A la práctica, la prueba de reducción de oxígeno entendida como la caída de la saturación por debajo de 90% en aire ambiente en un RNMP a las 36 semanas de EPM, confirma la necesidad de oxígeno y es sugestiva de DBP. El tratamiento de la DBP irá encaminado a promover un adecuado crecimiento y desarrollo pulmonar, a minimizar el daño pulmonar, a optimizar el intercambio gaseoso y a evitar las complicaciones sobreañadidas. La administración de un tratamiento farmacológico vendrá determinada por la gravedad de la DBP con el objetivo de mantener una saturación entre 90 y 95%.

Entre las medidas de soporte al paciente con DBP destaca una nutrición adecuada para asegurar el crecimiento pulmonar, ya que estos pacientes precisan de un elevado aporte calórico y proteico (hasta 150 kcal/kg/día y 3,5-4 g/kg/día de proteínas) ^{134,135}. La monitorización del crecimiento en estos pacientes tanto de peso, longitud como perímetro craneal debe hacerse mediante curvas estandarizadas y valorando la diferencia entre dos puntos temporales^{136,137}. Parece razonable evitar la sobrecarga hídrica mediante la restricción de los aportes de fluidos totales hasta un máximo de 140-150mL/kg/día, aunque existe poca evidencia de que la restricción hídrica sea beneficiosa en los pacientes con una DBP establecida¹³⁸.

Una ventilación poco agresiva es fundamental en los pacientes en riesgo de DBP, por ello, las estrategias utilizadas para minimizar la lesión asociada a VM son el uso de volúmenes corrientes bajos (4-6mL/kg) y la hipercapnia permisiva de pCO₂ entre 55 y 65 mmHg con pH >7,25, aunque en DBP graves puede ser necesario tolerar pCO₂ superiores y volúmenes corrientes más elevados. A pesar de que la hipercapnia se asocia con mayor mortalidad, DBP y peor neurodesarrollo, su impacto a largo plazo es incierto, tal y como refleja el estudio PHELBI, donde el análisis multivariante reflejó que la EG y la presencia de HIV fueron los principales determinantes de la alteración en el neurodesarrollo^{139,140}.

Figura 8. Características radiológicas de la DBP.



A. Radiografía de tórax en prematuro de 24 semanas con DBP. B. TC pulmonar del mismo paciente. Se observan áreas hiperinsufladas, áreas enfisematosas con quistes de diversos tamaños, edema y fibrosis. Adaptado de *Higano NS et al. Modern pulmonary imaging of bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol. 2021 Apr;41(4):707-717.*

Son pacientes que suelen requerir tiempos inspiratorios más largos (0,5-0,6 segundos) para conseguir entregar el volumen pautado y una presión positiva al final de la espiración (PEEP) más elevada (entre 6 y 8 cmH₂O) para evitar la atelectasia y el colapso pulmonar y contrarrestar el edema pulmonar. Si existe broncomalacia pueden ser necesarias PEEP más altas para mantener la vía aérea abierta durante la espiración¹⁴¹. Los casos más extremos, pueden requerir una traqueostomía si persiste la necesidad de la VM más allá de las 42 semanas de EPM. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de muerte y/ alteración del neurodesarrollo con una OR de 3,3¹⁴².

El tratamiento farmacológico en la DBP establecida suele reservarse para los casos moderados o graves siendo los diuréticos y los corticoides los fármacos más utilizados. Aunque los diuréticos no han demostrado beneficios a largo plazo, pueden tener algún beneficio a corto plazo en pacientes dependientes de soporte respiratorio a pesar de restricción hídrica¹⁴³. Los más utilizados son los que actúan en el túbulo distal (tiazidas y espironolactona) y los diuréticos del asa (furosemida). Ambos presentan efectos adversos como son los trastornos hidroelectrolíticos, requiriendo suplementos de sodio, cloro y potasio, nefrocalcinosis y ototoxicidad en caso de altas dosis de furosemida¹⁴⁴.

Los corticoides han demostrado ser eficaces a la hora de reducir la inflamación, mejorar la mecánica pulmonar, facilitar la extubación y reducir el riesgo de muerte asociada a DBP¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. No se administran de forma rutinaria debido a sus efectos adversos sobre el neurodesarrollo¹⁴⁸, generalmente se reservan para pacientes dependientes de VM y/o con necesidades elevadas de FiO₂ mantenidas en el tiempo¹⁴⁹. El riesgo-beneficio a la hora de administrar corticoides postnatales y el momento óptimo siguen siendo tema de debate.

4.5 Complicaciones a largo plazo

Se describen tres fenotipos diferentes en la DBP, que se pueden solapar entre ellos: la enfermedad pulmonar parenquimatosa, la hipertensión pulmonar y la alteración de la vía aérea¹⁵⁰. Numerosos pacientes con DBP presentan síntomas similares al asma, con episodios de hiperreactividad bronquial recurrentes, mala tolerancia al ejercicio físico y una reducción en la capacidad vital forzada¹⁵¹. Aunque en ocasiones estos pacientes se tratan con broncodilatadores, no responden de la misma manera que los pacientes asmáticos. Los pacientes con DBP son más vulnerables a la exposición al tabaco y a la contaminación ambiental. Las alteraciones de la vía aérea (glotis, tráquea y bronquios principales)

producen a menudo un colapso durante la espiración secundario a una malacia, lo que se traduce en episodios graves de hipoxia-bradicardia que puede amenazar la vida del paciente, producir colapso pulmonar o sobreinfecciones respiratorias. Se estima que hasta un 30-40% en los pacientes con DBP clásica presentaran cierto grado de traqueo-broncomalacia, que en ocasiones se agrava con el llanto y puede ser difícil de tratar, pero mejora con el paso de los meses¹⁵². Otras complicaciones menos frecuentes de la DBP en pacientes que han recibido VM prolongada son la formación de granulomas o la estenosis subglótica o traqueal. La hipertensión pulmonar se asocia a la DBP en un 12-18% de los casos^{153,154} y, aunque es más frecuente en las formas graves de DBP, también puede presentarse en casos leves o moderados. Puede ser silente en las primeras semanas de vida y manifestarse más tarde cuando ya está establecida, asociándose una elevada morbimortalidad, por lo que es recomendable realizar una valoración ecocardiográfica a todos los prematuros extremos con riesgo de DBP^{154,155}.

4.6 Prevención

Hasta la fecha, a pesar de las muchas intervenciones propuestas para reducir la DBP, sólo la cafeína, la vitamina A y los corticoides postnatales han demostrado eficacia.

El estudio CAP Trial, inicialmente diseñado para evaluar el beneficio del tratamiento de la apnea de la prematuridad sobre el neurodesarrollo, demostró que los pacientes que recibieron cafeína presentaron de forma significativa menor incidencia de DBP con una OR= 0,63 (IC95% 0,52-0,76)¹⁵⁶. Estudios más recientes han confirmado los beneficios del inicio precoz de la cafeína en la DBP¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ o profiláctica en los prematuros menores de 32 semanas¹⁶¹.

La vitamina A por vía parenteral también ha demostrado reducir la DBP^{162,163}. Sin embargo, un estudio reciente con 188 prematuros menores de 28 semanas aleatorizados a vitamina A oral versus placebo no demostró beneficios en términos de reducción de DBP¹⁶⁴.

La lesión pulmonar crónica en el paciente prematuro se debe principalmente a una inflamación persistente, de origen multifactorial, siendo los principales desencadenantes la infección, la VM y el oxígeno. La liberación local de citoquinas proinflamatorias favorece la lesión pulmonar que se agrava a consecuencia de la respuesta aberrante desencadenada al intentar reparar la lesión. Los corticoides, sobre todo la dexametasona, se han usado

durante décadas para reducir la DBP, pero sus efectos nocivos sobre el neurodesarrollo por producir apoptosis neuronal la han convertido en un fármaco de uso restringido y actualmente se reserva para los casos más graves¹⁶⁵. La heterogeneidad entre estudios tampoco permite establecer una dosificación ni un inicio de tratamiento óptimos¹⁴⁸. El tratamiento con budesonida nebulizada, con la intención de mantener el efecto antiinflamatorio sobre el pulmón evitando los efectos adversos sobre el neurodesarrollo, fue probado en el estudio “Neurosis”; sus resultados mostraron una reducción significativa de la DBP en el grupo que recibió budesonida nebulizada, pero a expensas de aumento de mortalidad sin encontrar efectos adversos sobre el neurodesarrollo a los dos años^{166,167}.

En los últimos años, la hidrocortisona ha ido ganando protagonismo tanto para el manejo de la insuficiencia hemodinámica del prematuro extremo como para la prevención de la DBP^{168,169}. Un reciente metaanálisis, que incluye más de 1000 prematuros extremos, mostró beneficio del tratamiento con hidrocortisona a dosis bajas en términos de supervivencia sin efectos adversos sobre el neurodesarrollo evaluado a los 2 años¹⁷⁰.

Estudios preclínicos recientes han evaluado el potencial del surfactante pulmonar como vehículo para la administración de sustancias o fármacos en el pulmón¹⁷¹. En modelo animal se ha demostrado una mejor distribución de los corticoides en el pulmón al administrarlo junto con el surfactante, siendo la budesonida el fármaco más estudiado por su potente y prolongada acción local, y por la baja potencia sistémica de sus metabolitos. Se sabe que, debido a su composición bioquímica, a partir de determinada concentración podría inhibir la función tensoactiva del surfactante, sin embargo, concentraciones de budesonida de 0,50 mg/mL son diez veces menores que la dosis de inactivación del surfactante reportadas, por lo que se consideran seguras¹⁷². Los pocos estudios realizados hasta la fecha en recién nacidos prematuros que asocian budesonida con surfactante de origen bovino son prometedores¹⁷³⁻¹⁷⁶, pero hasta el momento no hay ninguna publicación con surfactante de origen porcino, el más utilizado en nuestro medio, ni con datos de seguimiento a largo plazo. La combinación de surfactante y budesonida más allá de la semana de vida para el tratamiento del SDR secundario también ha sido probada con aparentes buenos resultados, aunque hasta la fecha se han reportado pocos casos¹⁷⁷.

Algunos autores han estudiado el tratamiento con azitromicina para la prevención de la DBP, los resultados son contradictorios y no disponemos de evidencia suficiente de sus beneficios a corto o largo plazo^{178,179}.

Más recientemente se están ensayando nuevas terapias para prevenir la DBP como la administración exógena de células mesenquimales y de factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1). Estudios preclínicos han demostrado la eficacia de la administración de células mesenquimales para prevenir la progresión o tratar la lesión pulmonar a través de su efecto paracrino, tal y como se refleja en un metaanálisis de estudios en modelo animal¹⁸⁰. La sangre de cordón umbilical ha sido identificada como fuente potencial de células mesenquimales humanas que actuarían liberando citoquinas antiinflamatorias y factores de crecimiento que podrían contrarrestar, aunque fuera de forma parcial, la respuesta inflamatoria en el órgano dañado en la fase inicial de la enfermedad y evitar así su progresión. Estudios de fase I con pocos pacientes han demostrado eficacia, y uno de ellos ya dispone de datos de seguimiento a los 2 años¹⁸¹⁻¹⁸⁴. A pesar de que ya están en marcha estudios en fase II, tanto la dosis ideal como la vía de administración (local o sistémica) todavía están por determinar.

El IGF-1 es un regulador importante de la angiogénesis, crecimiento y desarrollo pulmonar en el feto. Niveles bajos de IGF-1 se han asociado de forma independiente al riesgo de DBP y de retinopatía de la prematuridad. En modelo animal de hipoxia-hiperoxia para inducir lesión pulmonar, la administración exógena de IGF-1 se asoció a una reducción de la lesión pulmonar¹⁸⁵. Un estudio en fase II para valorar el efecto de la administración de IGF-1 recombinante humana junto a su proteína transportadora 3 sobre la retinopatía de la prematuridad, no demostró beneficios en este desenlace, pero sí encontró una reducción de la incidencia y de la gravedad de DBP en prematuros extremos. Aunque el estudio incluyó a pocos pacientes y el impacto sobre DBP era un objetivo secundario, los resultados son prometedores¹⁸⁶.

4.7 Predicción de DBP

Dado que la DBP es el desenlace más frecuente en los RNMP y tiene importantes implicaciones sobre el neurodesarrollo y la calidad de vida, se han desarrollado modelos predictivos para identificar a los pacientes de mayor riesgo de desarrollar DBP. La mayoría de estos modelos incluyen variables prenatales y postnatales, siendo las más frecuentes la EG, el peso al nacimiento, el sexo y la maduración pulmonar.

Laughon et al. en un estudio con 1304 prematuros reportaron que un 40% de los menores de 28 semanas presentaron necesidades persistentes de oxígeno más allá de la

segunda semana de vida, de ellos, dos tercios evolucionaron a DBP¹⁸⁷. Otro 40% que había precisado poco soporte respiratorio u oxígeno al inicio, presentaron un deterioro progresivo de la función respiratoria necesitando una $FiO_2 >0,25$ a las dos semanas, evolucionando la mitad de ellos a DBP. También reportaron que los prematuros que presentaban este deterioro respiratorio a partir de la segunda semana de vida fueron los de menor EG, menor peso al nacimiento y habían recibido modalidades de ventilación más agresivas en comparación con los que necesitaban una $FiO_2 <0,25$ a los 14 días de vida.

En otro estudio publicado unos años más tarde, estos mismo autores incluyeron 3636 prematuros de entre 23 y 30 semanas de EG procedentes de la base de datos del Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Benchmarking Trial¹⁸⁸ y usando la definición de DBP publicada en 2001¹⁰⁷ desarrollaron 6 modelos predictivos de DBP en diferentes puntos temporales utilizando variables clínicas como EG, peso al nacimiento, sexo, etnia, soporte respiratorio y FiO_2 . En este estudio reportaron una buena capacidad predictiva del modelo que mejoraba con los días de vida (estadístico C de 0,793 el día 1 y 0,854 el día 28) siendo la EG el factor determinante en los días 1 y 3 y el tipo de soporte respiratorio en los días 7, 14, 21 y 28. Esta herramienta que permite predecir el riesgo de DBP está disponible on-line y puede ser útil de cara a seleccionar los pacientes que más se beneficiarían de una intervención precoz (Neonatal BPD Outcome Estimator Infants with GA 23-30 weeks & Birth Weight 501-1249g, disponible en <https://neonatal.rti.org/index.cfm>).

Recientemente, tras realizar un estudio multicéntrico en 9 UCIN de Suiza incluyendo más de 1500 prematuros menores de 32 semanas, El-Faleh et al.¹⁸⁹ publicaron una escala clínica para predecir la DBP, disponible en <http://calc.chuv.ch/>. En su estudio, los principales predictores de DBP fueron la EG, el peso al nacimiento, los corticoides prenatales, el tratamiento con surfactante, la infección, el tratamiento del DAP (médico y/o quirúrgico) y los días de VM con un AUC de entre 0,88 y 0,92 en la cohorte de validación.

También se han propuesto escalas predictivas de DBP basadas en técnicas de imagen como puede ser la radiología simple, la TC pulmonar y más recientemente la resonancia magnética pulmonar (RMP)¹⁹⁰. A pesar de sus limitaciones, en muchas unidades neonatales la RxT sigue siendo la prueba de imagen de primera línea en los pacientes con DBP. En 1984, Toce et al. demostraron que los hallazgos en la RxT se correlacionaban con el crecimiento, el trabajo respiratorio y el intercambio gaseoso en los pacientes

prematuros¹⁹¹. Arai et al. encontraron que la presencia de imágenes quísticas en la RxT postnatal era un factor de riesgo para el desarrollo posterior de sibilancias a una edad temprana en los prematuros menores de 28 semanas¹⁹². Más recientemente, Luo et al. utilizando el mismo sistema que Toce para valorar la DBP mediante RxT, encontró que la presencia de puntuaciones más elevadas se correlacionaba con una peor función pulmonar y peor tolerancia al ejercicio a la edad de 4 años en los RNMP¹⁹³.

La TC pulmonar es una técnica poco utilizada en neonatología debido a la radiación ionizante en pacientes especialmente vulnerables y a la necesidad de desplazamiento, por lo que en general se ha reservado para los pacientes más graves o de difícil manejo. No obstante, algunos estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la TC pulmonar en la DBP. Ochiai et al. desarrollaron un sistema de puntuación o escala de gravedad de DBP basada en la TC pulmonar con una alta reproducibilidad y con una buena correlación entre los hallazgos en la prueba de imagen y la duración del tratamiento con oxígeno¹⁹⁴. En otro estudio más reciente, Van Mastrigt et al., utilizando diferentes escalas de puntuación en la TC pulmonar, demostraron que los pacientes con formas graves de DBP presentaban, además de anomalías estructurales en la TC, una disminución de la capacidad ventilatoria estudiada mediante polisomnografía¹⁹⁵. El desarrollo en los últimos años de protocolos más seguros para recién nacidos, con menores dosis de radiación, abre la puerta a poder utilizar esta prueba de imagen en los RNMP con DBP, no sólo en los casos más graves^{196,197}.

En los últimos años y gracias al desarrollo tecnológico que ha permitido solventar la limitación aparente de la interfase aire-tejido en el pulmón, la RMP se ha convertido en una prueba de imagen con numerosas ventajas en niños, siendo la principal su ausencia de radiación ionizante. La RMP denominada Ultrashort Echo-Time es la técnica más utilizada en la actualidad para representar el pulmón y ha demostrado ser comparable a la TC pulmonar en cuanto a resolución de imagen, visualización de la densidad del tejido estudiado y de las diferentes estructuras que componen el pulmón^{198,199}. Algunos estudios ya han utilizado la RMP en la DBP con resultados prometedores en términos de predicción del nivel y duración del soporte respiratorio al alta y de la evolución respiratoria a los 2 años²⁰⁰⁻²⁰².

Apartado 2. Utilidad de la ecografía pulmonar y diafragmática para el diagnóstico y seguimiento de la patología respiratoria neonatal.

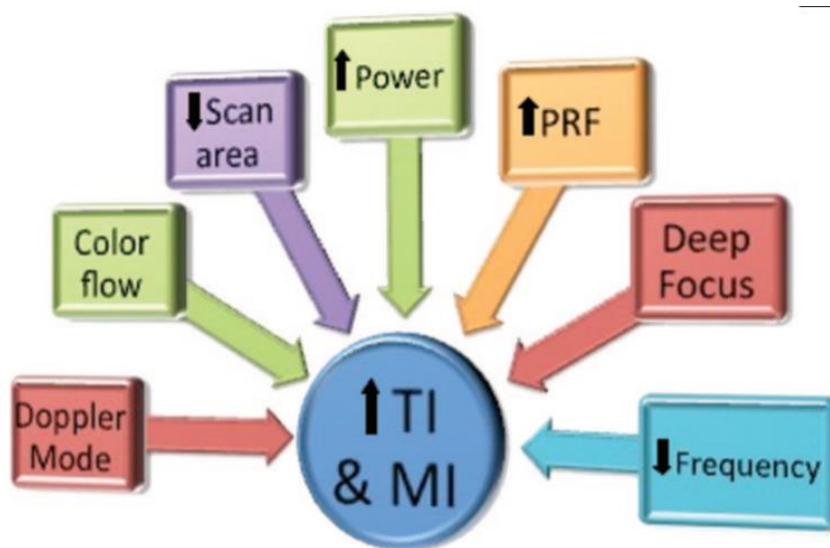
La ecografía realizada por el médico responsable del paciente tiene múltiples denominaciones: ecografía clínica, ecografía dirigida o ecografía a pie de cama (POCUS o Point-Of-Care UltraSound). Este tipo de ecografía supone una extensión de la exploración física, realizándose a la vez que el cuidado del paciente. Busca responder a un problema concreto o a una pregunta específica. Surge ante una necesidad diagnóstica, para guiar un procedimiento, evaluar la respuesta a un tratamiento determinado o incluso establecer un pronóstico. Además, ofrece numerosas ventajas: disponibilidad casi inmediata, autonomía, es portátil, dinámica, reproducible y sobre todo no ionizante.

El diagnóstico por la imagen es la principal fuente de radiación ionizante hoy en día. Algunos estudios de seguimiento de poblaciones expuestas a dicha radiación han demostrado ligeros incrementos en el riesgo de cáncer, aún con niveles bajos de radiación, especialmente en niños, por lo que es importante minimizar la radiación ionizante evitando exposiciones repetidas o buscando alternativas²⁰³⁻²⁰⁵.

La ecografía, además, es una técnica segura ya que no parece relacionarse con efectos adversos a corto ni a largo plazo^{206,207}. No obstante, los ultrasonidos (US) producen efectos biológicos sobre los tejidos, que van a depender de las características del tejido insonado, de la modalidad y de la frecuencia utilizadas, entre otros factores (Fig. 9). A pesar de que no se hayan demostrado efectos nocivos a corto o a largo plazo, hay que intentar minimizar los riesgos evitando tiempos de exploración prolongados y/o exploraciones innecesarias.

La principal desventaja de la ecografía clínica es que depende de las habilidades del operador. Con una formación adecuada y un entrenamiento, no necesariamente prolongado, dependiendo del tipo de exploración que se quiera efectuar, permite optimizar el manejo del paciente. En los últimos años, sociedades científicas, hospitales y universidades han incluido el POCUS en sus programas formativos²⁰⁸ y ya existen guías y certificaciones específicas en POCUS pediátrico y neonatal^{209,210}. Las aplicaciones actuales en Neonatología son muy diversas²¹⁰⁻²¹³ (Tabla 4).

Figura 9. Factores relacionados con el incremento del índice térmico y mecánico de los ultrasonidos.



TI. Índice térmico. MI. Índice mecánico

Tabla 4. Aplicaciones de POCUS en Neonatología.

Diagnostic	Procedural
Pulmonary Pneumothorax Pleural effusion Respiratory distress syndrome Transient tachypnea of the newborn Meconium aspiration syndrome Pneumonia Pulmonary hemorrhage Diaphragm dysfunction Atelectasis	Vascular access Peripheral intravenous lines Peripherally inserted central catheters Umbilical venous and arterial catheters Central venous catheters (internal jugular, subclavian, brachiocephalic, or femoral) Peripheral arterial catheters Endotracheal tube localization Lumbar puncture Fluid drainage Thoracentesis Paracentesis Pericardiocentesis
Cardiac Hemodynamic assessment (contractility, cardiac filling, cardiac output, superior vena cava flow) Patent ductus arteriosus Persistent pulmonary hypertension of the newborn	Suprapubic bladder aspiration
Abdominal Necrotizing enterocolitis Intestinal dysmotility Anuria	
Neurology Intraventricular hemorrhage Hypoxic ischemic encephalopathy Cerebral perfusion Hydrocephalus	

Adaptado de Miller LE et al, *Point-of-care ultrasound in the neonatal ICU. Curr Opin Pediatr.* 2020 Apr;32(2):216-227.

1. Fundamentos de los ultrasonidos

1.1 Principios físicos

El sonido es una onda mecánica de transmisión longitudinal con determinadas características²¹⁴:

- La frecuencia es el número de ciclos en unidad de tiempo. Expresado en ciclos por segundo o hercios (Hz). La frecuencia empleada por el sonido en los ecógrafos varía de 1 a 18-20 Megahercios (MHz) y se denomina US por estar fuera del rango perceptible por el oído humano.
- La velocidad de propagación del US a través del cuerpo humano varía en función de las características del medio y es diferente según los distintos tejidos del cuerpo. La profundidad de los tejidos representados en la pantalla del ecógrafo se calcula usando el tiempo que le cuesta al eco volver al transductor.
- La amplitud, aplicado al US, se correlaciona con la intensidad de la onda. El ecógrafo mide dicha amplitud (intensidad) en la onda que retorna y lo representa en la pantalla en una escala de grises. A mayor intensidad, más brillante (blanca) será la imagen (hiperecogénica); a menor intensidad, menos brillante (negra) será la imagen (anecoica) pasando por un rango intermedio de intensidades (grises).

Al viajar el US a través de tejidos de diferentes características aparecen ciertos efectos:

- Reflexión: también llamado eco. Es la vuelta al transductor de parte del US. Ocurre en la interfase entre dos tejidos con distinta impedancia acústica (que es la resistencia al paso del US a través de un tejido). Como se muestra en la Tabla 5, a mayor diferencia de impedancia acústica entre dos tejidos, mayor porcentaje de reflexión del US y se obtendrá una imagen más blanca o brillante en la pantalla (por ser un eco de mayor amplitud-intensidad).

Tabla 5. Porcentaje de reflexión del US en diferentes interfases.

Interfase	% reflejado
Grasa / Músculo	1,1
Grasa / Riñón	0,6
Partes blandas / Agua	0,2
Grasa / Hueso	50
Partes blandas / Aire	99

- Refracción: es la redirección de parte del US al incidir oblicuamente en una interfase de tejidos de diferentes características. Esto puede generar distintos artefactos como la duplicación de imágenes.
- Atenuación: la intensidad del US va reduciéndose al atravesar los tejidos por su reflexión, refracción, dispersión y absorción (por transformación de energía mecánica en térmica). La atenuación depende de la frecuencia del US (a mayor frecuencia del US, mayor atenuación y por ello menor penetración en el tejido) y de la impedancia del medio.
- Bioefectos: el US al incidir sobre los tejidos genera cierto efecto biológico. Uno es mecánico, llamado cavitación y que puede generar burbujas de aire que pueden oscilar y explotar con el consecuente daño tisular y el otro es térmico, explicado por la absorción.

1.2 Modos de imagen ecográfica

1.2.1 Modo bidimensional (modo B o modo 2D).

Es el modo más utilizado. Permite generar imágenes bidimensionales a partir de las señales que recibe el transductor. La imagen obtenida está constituida por una escala de grises en función de la atenuación de los US en el tejido subyacente, por lo que las áreas con mayor atenuación se visualizarán como una imagen más blanca y las áreas con menor atenuación más negras, reflejando un mejor paso del US a través de ellas. Además, la secuenciación de las imágenes obtenidas en el tiempo nos permite obtener imágenes dinámicas tipo vídeo.

1.2.2 Modo movimiento (modo M)

La imagen generada por el modo M representa la variación de la atenuación del US que se produce en un solo haz de US a lo largo del tiempo. Su utilidad fundamental es valorar situaciones clínicas en las que sea necesaria una demostración de movimiento.

1.2.3 Modo D o Doppler

Se basa en el cambio de frecuencia del sonido que se produce cuando una onda acústica choca con una interfase en movimiento. Esta propiedad permite al ecógrafo calcular la velocidad de esta interfase en movimiento y se utiliza básicamente para captar los flujos de la sangre dentro de los vasos sanguíneos o en el corazón. Este modo también permite diferenciar estructuras vasculares de las que no lo son. Hay dos formas que permiten registrar estos movimientos:

- Doppler color: el flujo que se aleja del transductor se representa en azul y el que se acerca al transductor en rojo. Permite una valoración cualitativa del flujo, pero hay que tener en cuenta que no permite diferenciar el flujo arterial del venoso.
- Doppler pulsado: genera una gráfica en forma de onda que será positiva o negativa según si el flujo se acerca o aleja del transductor. En su tamaño influye la cantidad o amplitud del flujo analizado. Es importante corregir el ángulo de insonación en ese punto para que se corresponda con la dirección del flujo que queremos medir (idealmente 15 grados o menos)
- Power color Doppler: También permite valorar de forma cualitativa un flujo, pero sólo utiliza un color. No permite evaluar la dirección o velocidad del flujo, pero es capaz de detectar flujos de menor velocidad que el modo Doppler color.
- Doppler continuo: permite mediciones mucho más elevadas que el Doppler pulsado. En este modo el transductor en lugar de enviar pulsos de US los envía y los recibe de forma continua. La velocidad del flujo se mide a lo largo de todo el haz de US y no solo en un único punto.

1.3 Adquisición de las imágenes

1.3.1 Transductores o sondas

Los cristales que contiene el transductor, mediante sus propiedades piezoeléctricas, reciben energía eléctrica del ecógrafo que transforman en mecánica (US); así se emiten pulsos o paquetes de onda que viajan a través del cuerpo interaccionando con los tejidos. Una parte de estas ondas es reflejada en las distintas interfases regresando al transductor donde los cristales la transformarán en energía eléctrica nuevamente, generando una imagen tras analizar su intensidad (brillo) y el tiempo de retorno (profundidad). Todo esto se repite en cuestión de milisegundos. Cuanto mayor sea la frecuencia del US emitido, menor será la penetración del US, pero también mayor será la definición de las imágenes obtenidas. Cuanto más rico sea un tejido en agua más hipoeoica será la imagen generada y al revés, el hueso se verá como una imagen hiperecoica.

En los últimos años, el desarrollo tecnológico ha permitido diseñar ecógrafos con microchip que permiten con un único transductor de reducido tamaño realizar múltiples exploraciones, a un precio muy bajo en comparación con otros equipos, y además ofrecen grandes posibilidades docentes y de telemedicina²¹⁵.

La sonda o transductor se debe limpiar antes y después de cada uso para evitar la transmisión de infecciones y siempre con productos autorizados por el fabricante para evitar que se degrade.

La frecuencia es un factor determinante en una sonda. Actualmente las sondas son multifrecuencia, pudiendo trabajar en un rango determinado en función de la forma de la sonda y del fabricante (baja frecuencia de 1 a 3-5 MHz, media de 3 a 6-7 MHz y alta de 7 a 20 MHz). Las hay lineales, convexas, sectoriales, microconvexas, endocavitarias y en forma de palo de hockey; aunque, hoy en día, existen ecógrafos de bolsillo con una única sonda con tecnología de microchip que ofrecen las mismas prestaciones.

Las sondas lineales, son planas, y por la disposición de cristales en su interior generan una imagen rectangular en la pantalla. Sirven para estudiar estructuras concretas y superficiales, por lo que son siempre de frecuencias elevadas. Generalmente son las más utilizadas en EP y ED. Las convexas generan una imagen en cono truncado en la pantalla y sirven para estudiar áreas más generales. Suelen ser de frecuencia baja-media. Las sectoriales, sondas más complejas en su funcionamiento interno, generan una imagen cónica y están diseñadas para estudiar áreas generales desde una ventana pequeña (como

el corazón desde espacios intercostales). Son de frecuencias bajas-medias. Las microconvexas ofrecen una imagen cónica y suelen ser de frecuencias medias. Otra característica importante de la sonda es su forma y tamaño o “huella”. El tamaño de la huella puede ser una limitación en neonatología cuando se trata de prematuros extremos con muy bajo peso, y es un aspecto a tener en cuenta a la hora de realizar las exploraciones. Todas las sondas tienen un marcador en uno de sus extremos que se relaciona con una señal en la pantalla que nos servirá para situarnos espacialmente y para tener las referencias anatómicas adecuadas. Generalmente la señal del marcador se encontrará en el extremo superior izquierdo de la pantalla.

1.3.2 Planos ecográficos

A la hora de colocar el transductor o sonda tendremos en cuenta la posición del marcador en la sonda y de la señal en la pantalla, lo que nos permitirá entender las imágenes obtenidas. Los planos más importantes son:

- Plano transversal o axial: el transductor se coloca en perpendicular al eje mayor del paciente. Cuando utilicemos este plano, el marcador del transductor estará a la derecha del paciente.
- Plano longitudinal o sagital: el transductor se coloca paralelo al eje mayor del paciente. El marcador del transductor siempre apuntará hacia la cabeza del paciente (orientación cefálica).
- Plano coronal: el transductor se coloca lateral al eje mayor del paciente. El marcador siempre apuntará hacia la cabeza y al igual que en plano transversal, la cabeza estará a la izquierda de la pantalla y los pies a la derecha.

1.3.3 Artefactos generados por los US

Son imágenes generadas por el propio ecógrafo al interpretar las señales recibidas y se producen por procesos físicos que afectan a la interacción de los US con los tejidos. Son muy importantes como herramienta diagnóstica clínica y no sólo en la EP donde son fundamentales. Los tipos de artefactos que más nos pueden interesar son los siguientes:

- Reverberación: provocado por el rebote mantenido del US entre dos interfaces muy reflectoras, generando líneas brillantes repetidas, de intensidad decreciente y equidistantes desde el transductor (por ejemplo, las líneas A).
- “Ring down”: producido al incidir el US sobre gotas de agua entre burbujas de aire, provocando que dicha gota vibre y cree una onda de sonido continuo que es transmitida al transductor generando en el ecógrafo una imagen continua subyacente (por ejemplo, la línea B). La imagen es persistentemente intensa y lineal, como un “rayo láser”.
- Sombra acústica: Imagen hipo o anecoica subyacente a una estructura que provoca una gran atenuación del haz de US. Ocurre con el hueso, la litiasis cálcica, etc.
- Imagen especular: Se produce cuando una estructura se encuentra frente a una superficie altamente reflectante. Los ecos provenientes esta superficie altamente reflectante tardan más tiempo en volver al transductor, obteniendo una imagen duplicada (o en espejo), más profunda pero equidistante a su imagen real, aunque de menor definición. Suele ocurrir con las costillas no osificadas (por ejemplo, las “mirror ribs”), pero también ocurre con otras estructuras como el diafragma, el pericardio o la tibia.

2. Preparación y técnica

2.1 Preparación del paciente y del entorno

Para llevar a cabo el procedimiento debemos asegurarnos de que se dan las condiciones apropiadas, sobre todo en caso de prematuro extremo, y de que disponemos del material necesario. En caso de una exploración reglada lo primero será la higiene de manos y desinfectar la sonda que vayamos a utilizar. Posteriormente encenderemos el equipo, introduciremos los datos del paciente o lo seleccionaremos de una lista de trabajo, y escogeremos la sonda y el programa previamente preconfigurado en función del tipo de exploración. Es recomendable, para evitar pérdidas de calor, utilizar gel previamente calentado. Una vez el equipo esté listo, la persona encargada de los cuidados del paciente evaluará su estado clínico y la temperatura, lo acomodará y le hará contención durante la prueba. Podemos utilizar un chupete adaptado para estimular la succión (añadiendo unas

gotas de calostro o sacarosa) y para evitar fugas de la VNI. Una vez el paciente esté listo, repetiremos la higiene de manos e iniciaremos la exploración. Para minimizar su duración grabaremos imágenes o vídeos, para revisarlos posteriormente fuera de la incubadora. Una vez finalizado el procedimiento, limpiaremos el gel del paciente, le tomaremos la temperatura, lo dejaremos en una posición confortable y cerraremos rápidamente las puertas de la incubadora. Una vez fuera, volveremos a desinfectar la sonda que hemos utilizado y revisaremos las imágenes. Algunos equipos disponen de conexión a la red y permiten transferir las imágenes a un servidor, para luego archivarlas en la historia informatizada del paciente para su posterior revisión. En caso de ser una exploración realizada de urgencia, nos podremos saltar algunos pasos, pero sin olvidar la higiene de manos y desinfectar la sonda antes y después del procedimiento.

2.2 Técnica

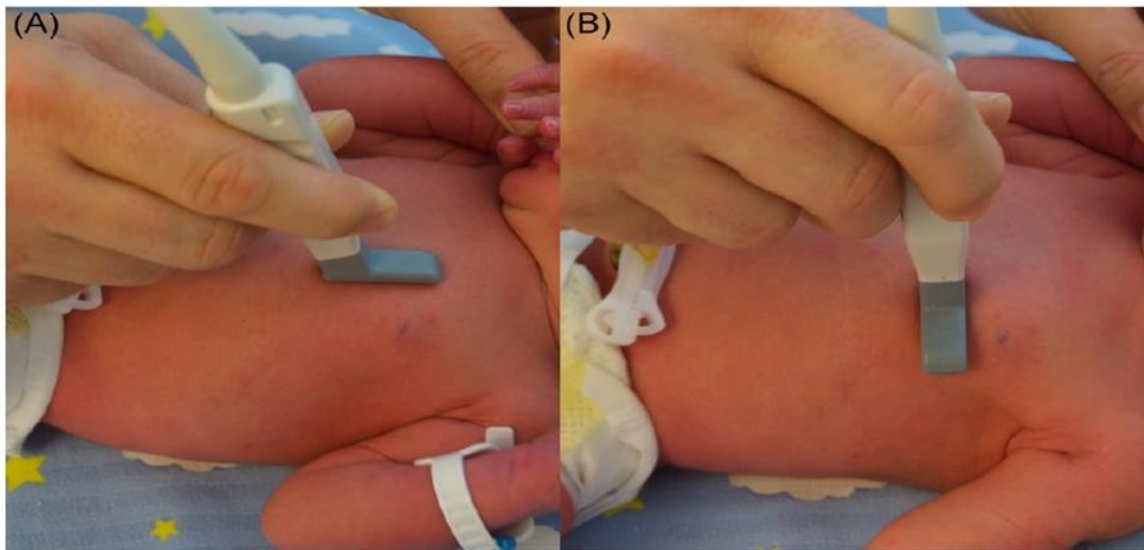
2.2.1 Ecografía pulmonar

Los ecógrafos actuales disponen de un protocolo previamente configurado para realizar EP por lo no serán necesarios muchos ajustes, aunque es importante conocer bien el equipo y tener en cuenta algunos aspectos técnicos y prácticos, y seguir siempre la misma sistemática²¹⁶. A pesar de que la EP presenta poca variabilidad intra e interobservador^{35,217,218}, la sonda lineal se adapta mejor al recién nacido, siendo las sondas llamadas “microlineales” de alta frecuencia o tipo “palo de hockey” las más recomendadas para los profesionales menos experimentados²¹⁹.

Se han propuesto diferentes protocolos de estudio en función del número y localización de las zonas exploradas (Fig. 10). Las zonas incluidas en la exploración ecográfica dependerán de varios factores como pueden ser la posición del paciente, su situación clínica, el tamaño de su caja torácica y la “huella” de la sonda utilizada, así como del objetivo de la exploración (confirmar o descartar un diagnóstico). La EP se puede realizar tanto en decúbito supino como en decúbito prono. A la hora de interpretar las imágenes debemos tener en cuenta el efecto de la gravedad, ya que el agua extravascular se situará en las zonas más declives²²⁰ y el aire libre en los campos más superiores, por lo que los resultados de la exploración se pueden ver alterados en caso de un cambio reciente en la posición del paciente²²¹. A partir de unas determinadas referencias anatómicas (Fig. 11), como son la línea clavicular media o paraesternal, la línea axilar anterior, la línea axilar posterior y la línea paravertebral, quedarán delimitadas las diferentes zonas a explorar, que

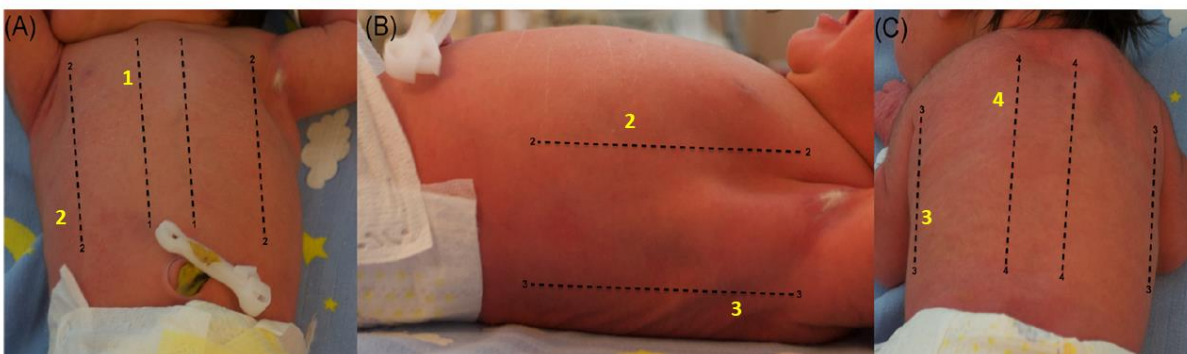
a su vez se pueden dividir en dos áreas (superior e inferior). Inicialmente colocaremos la sonda en posición longitudinal (con la marca en dirección craneal), y posteriormente en sentido transversal al realizar un giro de 90°, con la marca en dirección lateral. En caso de querer descartar aire libre (neumomediastino y/o neumotórax), exploraremos la zona transesternal o transversal anterior.

Figura 10. Orientación de la marca de la sonda y correlación en la pantalla.



En cortes longitudinales (sagitales), la marca de la sonda se orienta hacia la cabeza (A); En los cortes transversales, la marca de la sonda debe concordar con el lado (derecha/izquierda) en el que la marca aparece en pantalla (B). Imagen adaptada de Corsini et al. *Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. Pediatr Pulmonol. 2020;55(7):1550-1562.*

Figura 11. Localización de los campos pulmonares a explorar.

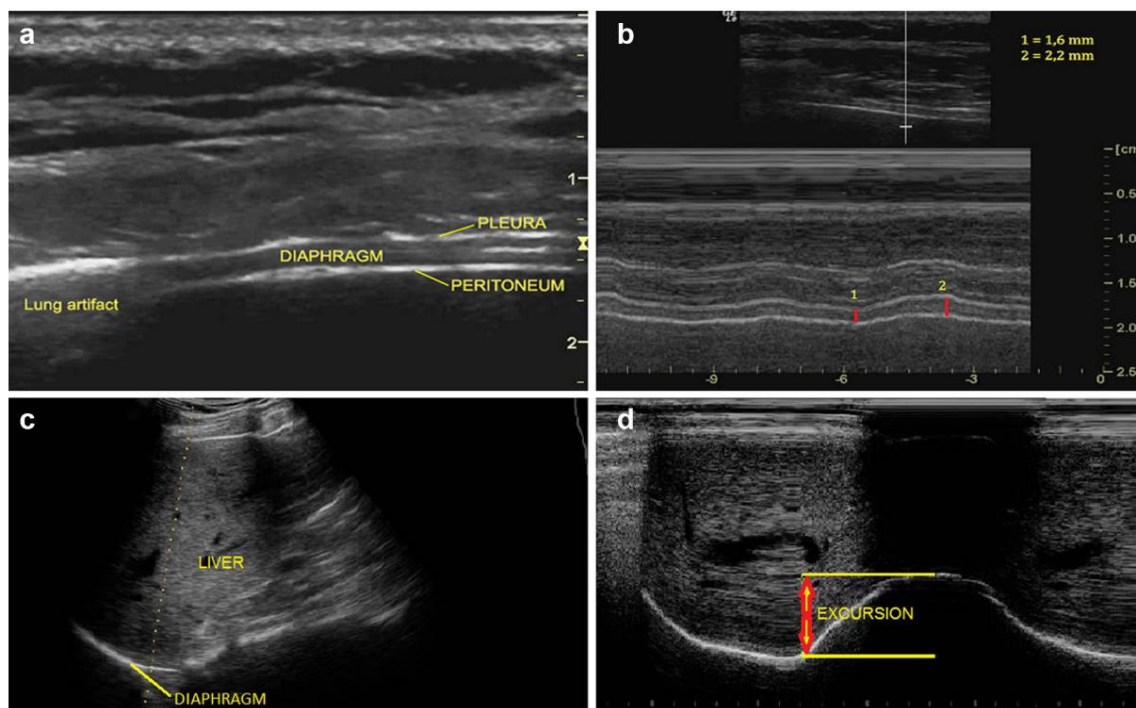


Línea clavicular media (1), línea axilar anterior (2), línea axilar posterior (3), línea paravertebral (4). Adaptado de Corsini et al. *Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. Pediatr Pulmonol. 2020;55(7):1550-1562.*

2.2.2 Ecografía diafragmática

La exploración de la función diafragmática se puede realizar con una sonda lineal situada en la zona de aposición o con una sonda microconvex situada en la zona subcostal (Fig. 12). Generalmente, la más utilizada en recién nacidos es la primera, aprovechando la exploración del campo lateral del hemitórax derecho al realizar la EP. El diafragma se explora en plano longitudinal, en la zona de aposición situada en la línea axilar anterior, a la altura de la 8ª-9ª costillas. El diafragma se visualiza como una estructura compuesta por tres capas, dos son líneas hiperecoicas paralelas (la superior es la pleura parietal y la inferior es la membrana peritoneal del diafragma) y una estructura hipoecoica entre ambas (el músculo)²²². En modo M se puede medir el grosor del diafragma al final de la inspiración (Dti) y al final de la espiración (Dte) en milímetros y calcular la fracción de acortamiento del diafragma (FAD) según la fórmula, $FAD=(Dti-Dte)/Dte*100$.

Figura 12. Exploración ecográfica del diafragma en la zona de aposición (a y b) y en la zona subcostal (c y d).



(a) visualización ecográfica del diafragma en modo B; (b) medición del grosor del diafragma en modo M al final de la espiración (1) y al final de la inspiración (2). (c) visualización del diafragma desde un plano subcostal; (d) medición de la excursión diafragmática derecha en modo B. Adaptado de Zambon M et al. *Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. Intensive Care Med.* 2017;43(1):29-38.

2.3 Artefactos y patrones

La EP se basa en la interpretación de artefactos, inicialmente descritos en adultos por Lichtenstein²²³, pero de igual manera aplicables al paciente neonatal dado que la mayoría de las patologías respiratorias van a entrar en contacto con la pleura. En primer lugar, debemos identificar la piel, el tejido subcutáneo, la musculatura intercostal y las costillas y posteriormente buscar la presencia de los diferentes artefactos²²⁴⁻²²⁷:

- La línea pleural se visualiza como una línea hiperecoica horizontal situada justo por debajo de las costillas y puede tener diferentes características: fina o gruesa, regular o irregular, borrosa, difuminada o desgarrada. En caso de patología pulmonar suele verse más engrosada (tamaño >0,5 mm).
- Deslizamiento pleural (*lung sliding*): se describe como un movimiento horizontal de la línea pleural sincronizado con la respiración del paciente. Este deslizamiento estará siempre ausente en caso de escape aéreo en forma de neumotórax, debido a la presencia de aire entre la pleura parietal y visceral que evita su contacto. También estará ausente si el paciente está en apnea y en la intubación selectiva del bronquio contralateral o disminuida cuando hay una consolidación adyacente (neumonía o atelectasia). En caso de ventilación de alta frecuencia y si el paciente no respira espontáneamente, tampoco se aprecia el deslizamiento pleural, sino una vibración de ésta.
- Líneas A: son líneas horizontales hiperecoicas y equidistantes entre sí. Indican un patrón de aireación normal (o pulmón sano) o la separación de la pleura visceral de la parietal (en caso de aire libre). Son un artefacto por reverberación por un cambio de impedancia brusca entre el pulmón lleno de aire y la pleura.
- Líneas B: son líneas verticales, nacen de la línea pleural, se proyectan hacia la parte inferior de la pantalla (equivalente a la profundidad de 3 líneas A), pueden ser finas o gruesas y ocupar todo el espacio intercostal. También llamadas artefacto en cola de cometa. Se mueven de manera sincrónica con la pleura y no dejan ver las líneas A. Indican ocupación de los septos interlobulillares entre alveolos o espacio intersticial por líquido, ya sea por aumento de la producción (procesos inflamatorios como neumonía, aspiración meconial), por disminución de la reabsorción (pulmón húmedo o líquido retenido, edema agudo de pulmón, ocupación del intersticio por aire como en el enfisema intersticial) o por un mecanismo mixto (síndrome de distrés respiratorio). Al

confluir varias líneas B se crea imagen de pulmón blanco indicativo de síndrome alveolo-intersticial.

- Consolidación: la línea pleural pierde su continuidad y se ve desgarrada, aparecen líneas B subyacentes y en el interior se pueden visualizar imágenes hiperecoicas puntiformes, alargadas o ramificadas (broncograma), y que en ocasiones se mueven coincidiendo con la respiración.
- Punto pulmón (*lung point*): zona de transición entre un área con deslizamiento pleural (en presencia de líneas B se aprecia muy bien y se denomina “signo de la cortina”) que se desplaza horizontalmente con la respiración y un área con líneas A, sin otros artefactos y sin deslizamiento pleural (pérdida de contacto entre ambas pleuras). Su presencia indica aire libre y permite cuantificar el neumotórax en función de su localización.
- Doble punto de pulmón (*double lung point*): zona de transición entre un área con líneas B en campos inferiores o declives y un área con líneas A en campos superiores con deslizamiento pleural presente; indica una diferencia de contenido en agua libre entre dos zonas del pulmón.
- Pulso de pulmón (*lung pulse*): movimiento de la línea pleural sincronizado con la frecuencia cardíaca del paciente por transmisión del latido cardíaco (frecuente en estados hiperdinámicos).

3. Utilidad de la ecografía pulmonar y diafragmática en el recién nacido

3.1 Utilidad de la ecografía pulmonar

3.1.1 Diagnóstico ecográfico de la patología respiratoria neonatal

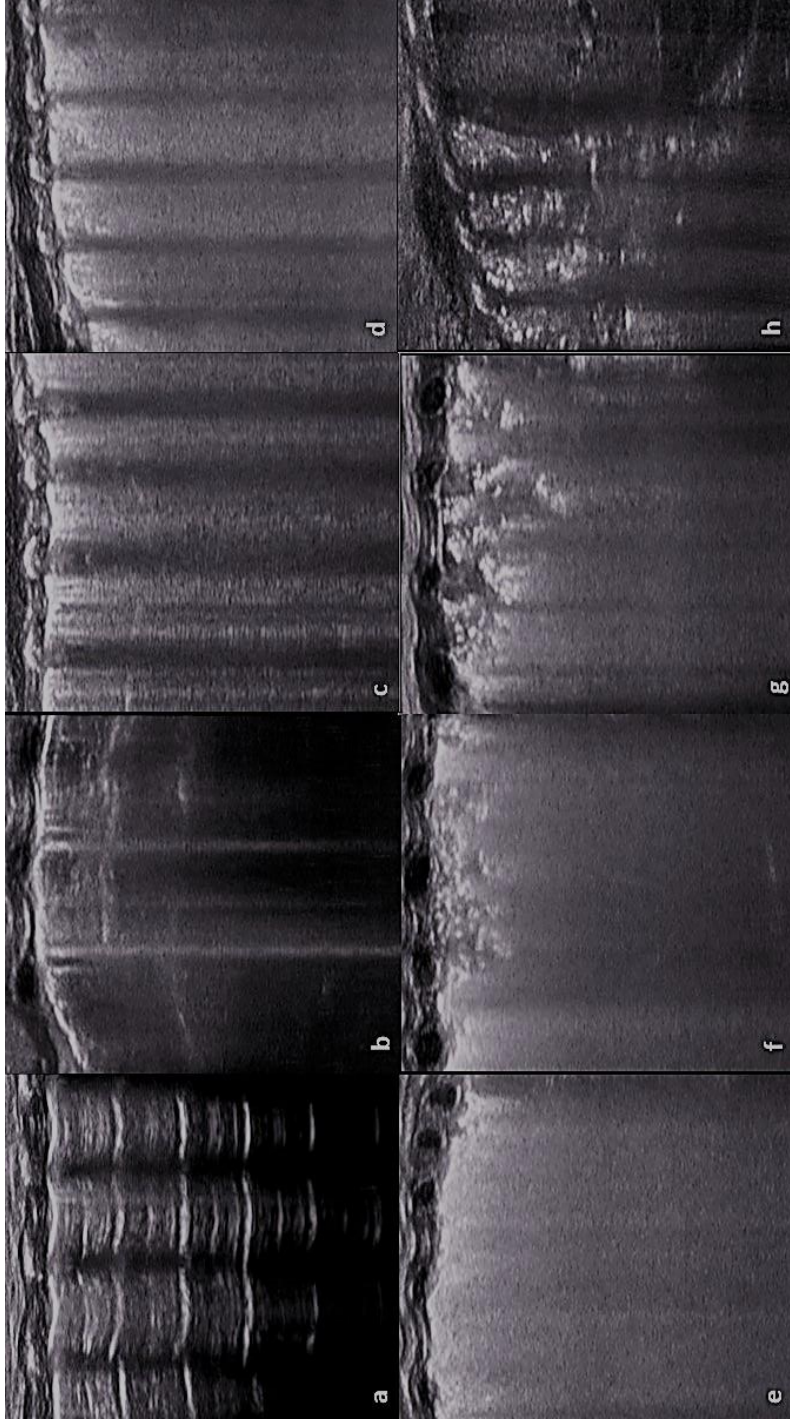
La EP ha demostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de la dificultad respiratoria del recién nacido^{218,228,229}. Los hallazgos ecográficos han sido ampliamente descritos en la mayoría de las patologías respiratorias neonatales^{227,230,231}.

En el SDR son característicos una pleura engrosada e irregular con patrón bilateral de líneas B confluentes o pulmón blanco y se acompaña frecuentemente de consolidaciones

subpleurales. En caso de colapso pulmonar también se pueden encontrar consolidaciones de mayor tamaño en campos basales y posteriores^{35,218,232-235} (Fig. 13).

En cambio, en el caso de taquipnea transitoria neonatal (TTN) o pulmón húmedo, al afectar a recién nacidos de mayor EG, la línea pleural puede no estar engrosada y es más regular. Generalmente encontraremos un pulmón bien aireado con un patrón de líneas A en campos anteriores y superiores y, secundario al acúmulo de líquido en zonas declives (basales y posteriores), el patrón será predominante de líneas B, con mayor número de líneas B por espacio intercostal en función de la gravedad del cuadro^{35,236-238}. Estas líneas B no son confluentes, excepto en los casos graves, y no es habitual encontrar consolidaciones subpleurales o focales. También es frecuente ver una fina línea de derrame pleural (DP) en las bases. El signo del “doble punto de pulmón”, que es la zona de transición entre un patrón de línea A y línea B, suele ser indicativo de TTN y, aunque inicialmente se propuso como patognomónico, en la práctica clínica vemos que puede estar presente al inicio o en la fase de resolución de otras patologías respiratorias neonatales^{239,240}. En ocasiones, algunos pacientes inicialmente diagnosticados de TTN pueden evolucionar a SDR con un patrón ecográfico de pulmón blanco y consolidaciones. En este sentido, estudios recientes en modelo animal muestran una correlación positiva significativa entre la cantidad de líquido extravascular pulmonar y el número de líneas B en la EP^{241,242}, así como con una menor actividad de las proteínas SP-B y SP-C²⁴³, por lo que la administración de surfactante exógeno en estos casos podría ser beneficiosa.

Figura 13. Principales hallazgos ecográficos en recién nacidos con dificultad respiratoria en función del grado de aireación pulmonar.



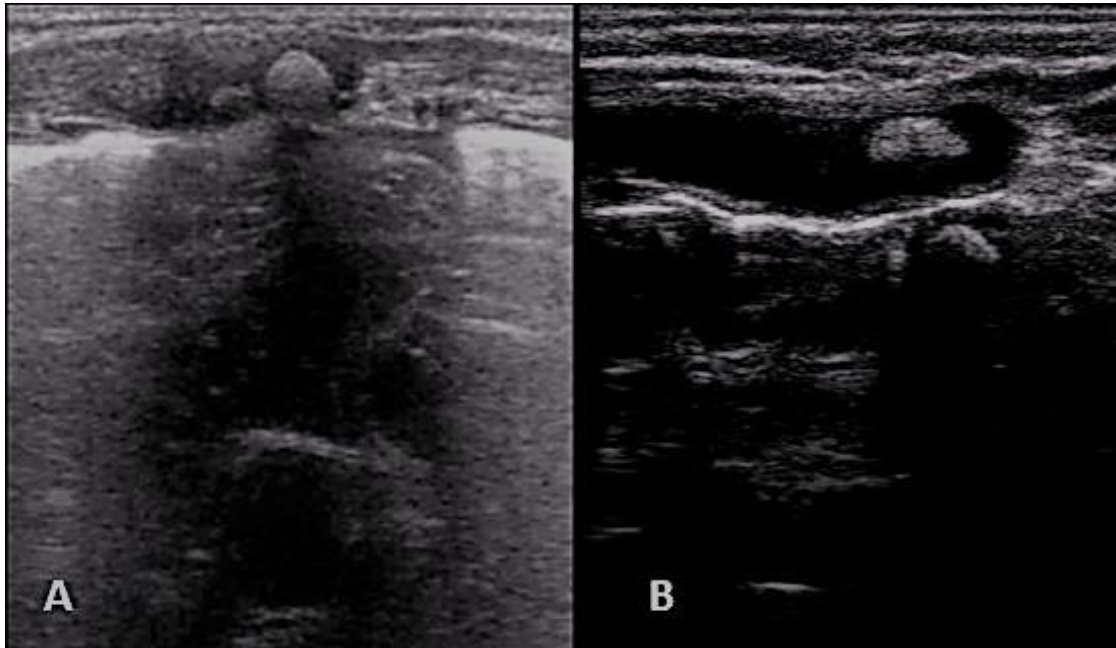
(a) muestra línea A regular con patrón de líneas A. (b) línea pleural engrosada con predominio de líneas A y alguna línea B (flecha). (c) línea pleural engrosada con múltiples líneas B, las líneas A desaparecen. (d) y (e) línea pleural engrosada, líneas B confluentes con pequeñas consolidaciones subpleurales; patrón característico del SDR. (f) y (g) líneas B confluentes con línea pleural desagarrada por la presencia de consolidación de diferente tamaño con imágenes hiperecóicas en su interior sugestivas de broncograma aéreo. (h) gran consolidación focal que muestra pulmón de aspecto hepaticado con múltiples imágenes hiperecóicas, algunas ramificadas, sugestivas de broncograma aéreo, con pequeña línea de derrame pleural asociado. Imágenes propias.

El neumotórax se produce por un acúmulo de aire libre que separa la pleura parietal y la pleura visceral. El corte transversal anterior, situado en la línea intermamilar, es de gran utilidad para detectar neumomediastino y/o neumotórax de forma rápida (Fig. 14). Los signos ecográficos del neumotórax incluyen una ausencia de deslizamiento pleural, un patrón de “hiperclaridad” de líneas A, ausencia de líneas B u otros hallazgos como consolidaciones o derrame pleural²⁴⁴⁻²⁴⁸ (Fig. 15). En caso de apnea, ventilación de alta frecuencia o intubación selectiva del pulmón contralateral no hay deslizamiento pleural sin que haya aire libre y en ocasiones ante un movimiento excesivo de la caja torácica puede ser difícil visualizar este deslizamiento.

Puede ser útil realizar un Modo M para descartar la presencia de neumotórax, hallando el signo de la estratosfera o del código de barras característico (Fig. 16), aunque con un adecuado entrenamiento suele ser suficiente con el Modo B²⁴⁹. Un signo que se ha propuesto como patognomónico de neumotórax son las “mirrored ribs”²⁵⁰, una imagen especular que se produce cuando una estructura se encuentra frente a una superficie altamente reflectante, pero en la práctica clínica puede estar presente en ausencia de aire libre, sobre todo en presencia de costillas no osificadas. Otro signo que sí es característico del neumotórax es el “punto de pulmón”²⁵¹, que corresponde a la zona donde las dos pleuras vuelven a entrar en contacto, y que permite hacer una valoración cuantitativa del neumotórax, cuanto más lateral e inferior se encuentre mayor será el neumotórax. Se considera pequeño cuando encontramos el punto de pulmón anterior a la línea axilar anterior, grande en caso de localizarlo en la línea axilar media o posterior y neumotórax a tensión si el punto de pulmón está ausente^{247,252,253}.

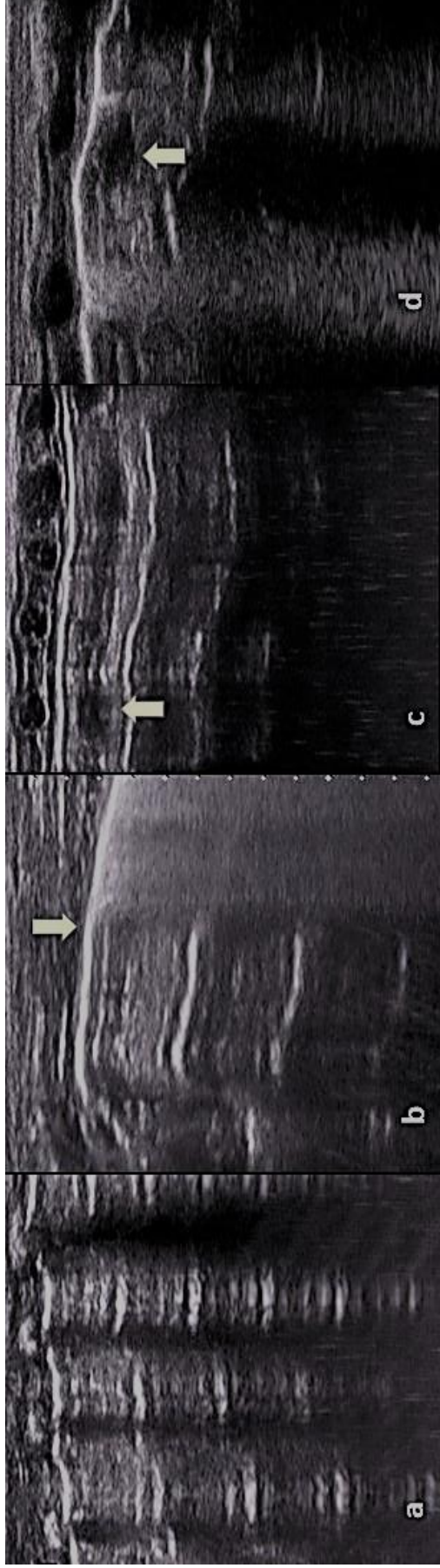
La EP ha demostrado tener mayor sensibilidad que la RxT para el diagnóstico de neumotórax^{244,254,255} y permite realizar el diagnóstico de una forma mucho más rápida, por lo que se ha propuesto como la primera exploración a realizar ante la sospecha de neumotórax en el paciente inestable²⁴⁴.

Figura 14. Corte transesternal o transversal anterior para descartar neumomediastino y/o neumotórax.



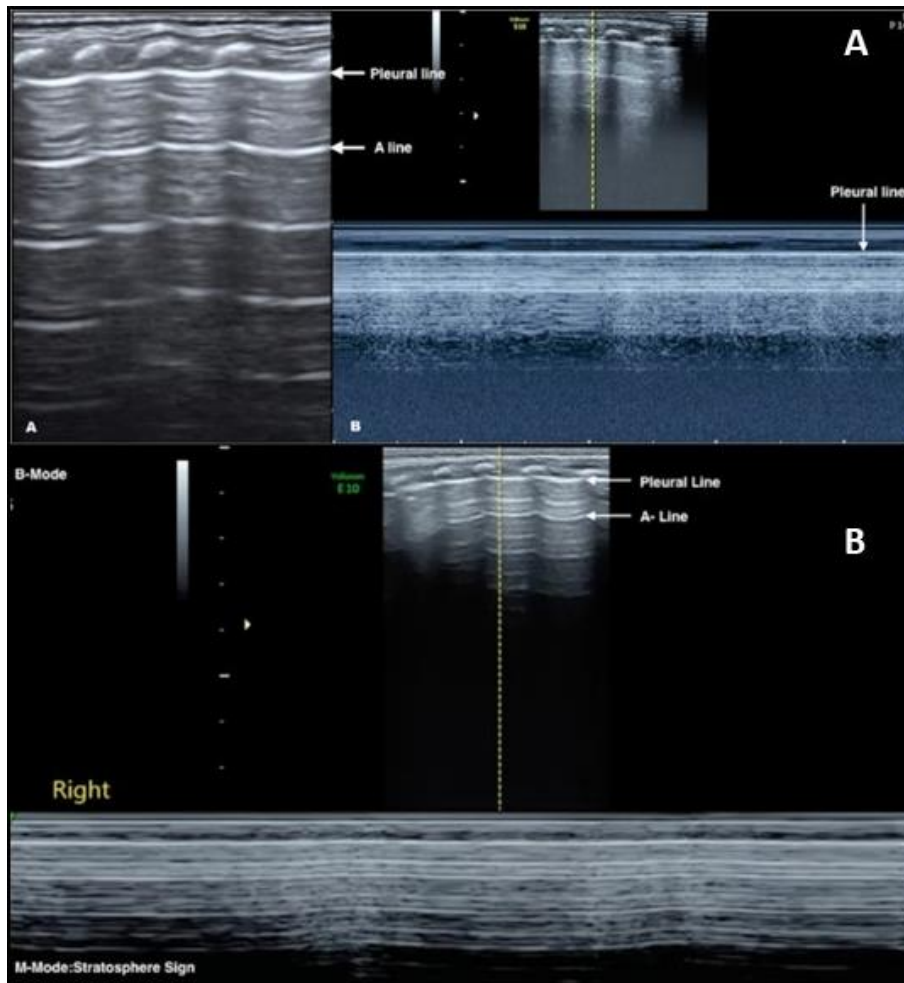
(A) se visualiza el mediastino y a los lados ambas líneas pleurales con alguna línea B que descarta aire libre. (B) No se visualiza el timo, corazón y grandes vasos, patrón de líneas A, hallazgos sugestivos de neumomediastino. Imágenes propias.

Figura 15. Hallazgos ecográficos en el neumotórax.



(a) patrón de líneas A con ausencia de desplazamiento pleural. (b) punto de pulmón (flecha). (c) “mirrored ribs” (flecha) asociado a ausencia de deslizamiento pleural y patrón de líneas A. (d) “mirrored ribs” (flecha) en ausencia de neumotórax. Imágenes propias.

Figura 16. Hallazgos ecográficos del neumotórax en Modo M.



(A) Patrón de líneas A con deslizamiento pleural, en Modo M se conoce como “signo de la playa” y (B) neumotórax que se visualiza como “signo de la estratosfera” o del “código de barras” horizontal. Adaptado de Liu J et al. *International Expert Consensus and Recommendations for Neonatal Pneumothorax Ultrasound Diagnosis and Ultrasound-guided Thoracentesis Procedure*. *J Vis Exp*. 2020 Mar 12;(157).

En presencia de una neumonía la línea pleural está engrosada y es irregular, aparece un patrón de líneas B separadas o incluso compactas secundarias a la inflamación (intersticial o alveolar). También es característica la consolidación subpleural, donde la pleura aparece desgarrada, y se puede observar un broncograma fluido formado por líneas hiperecoicas horizontales u oblicuas con contenido hipoeicoico en su interior que se mueven con la respiración^{256–259} y que se visualizan mejor en un corte transversal (Fig. 17). Es frecuente encontrar una línea de DP alrededor de la consolidación, el deslizamiento pleural

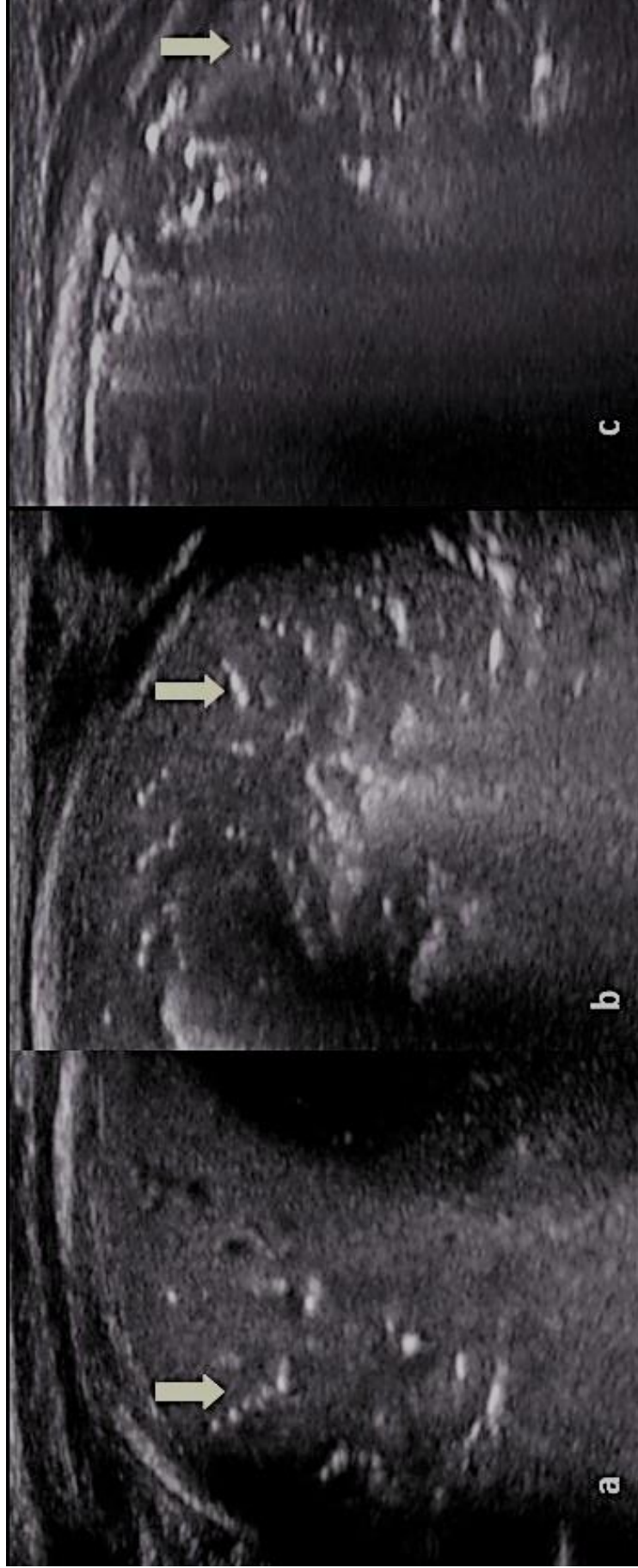
puede estar disminuido y puede aparecer el “pulso de pulmón” por transmisión del latido cardíaco.

La atelectasia se visualiza como imagen de consolidación con línea pleural irregular y líneas hiperecoicas en su interior (en ocasiones horizontales y como apiladas, sin movimiento con la respiración); el deslizamiento pleural suele estar ausente y también puede verse el “pulso de pulmón”. Es difícil diferenciarla ecográficamente de la neumonía, aunque a diferencia de ella, no se suele acompañar de derrame pleural.

La EP también resulta de gran utilidad en el diagnóstico y tratamiento del DP^{260,261}. Es la prueba más sensible para detectar el DP (comparable a la TC pulmonar), ya que puede detectar derrames de hasta 5mL, a diferencia de la RxT que requiere volúmenes mucho mayores. El DP despega la pleura visceral de la pleural parietal y se visualiza como imagen hipoecoica en caso de trasudado (quilotórax o derrame pleural secundario a insuficiencia cardíaca) o con imágenes hiperecoicas en su interior en caso de exudado o extravasación de nutrición parenteral (“signo del plancton”). Inicialmente, el líquido se acumula en el seno costo-frénico y a medida que aumenta de volumen colapsa el pulmón hacia el hilio pulmonar (Fig. 18 y 19). El parénquima pulmonar pierde su aireación y el lóbulo inferior se colapsa quedando como una estructura móvil en el líquido (“signo de la medusa”). Con el paso de los días se observan líneas hiperecoicas en su interior que corresponden a bandas de fibrina.

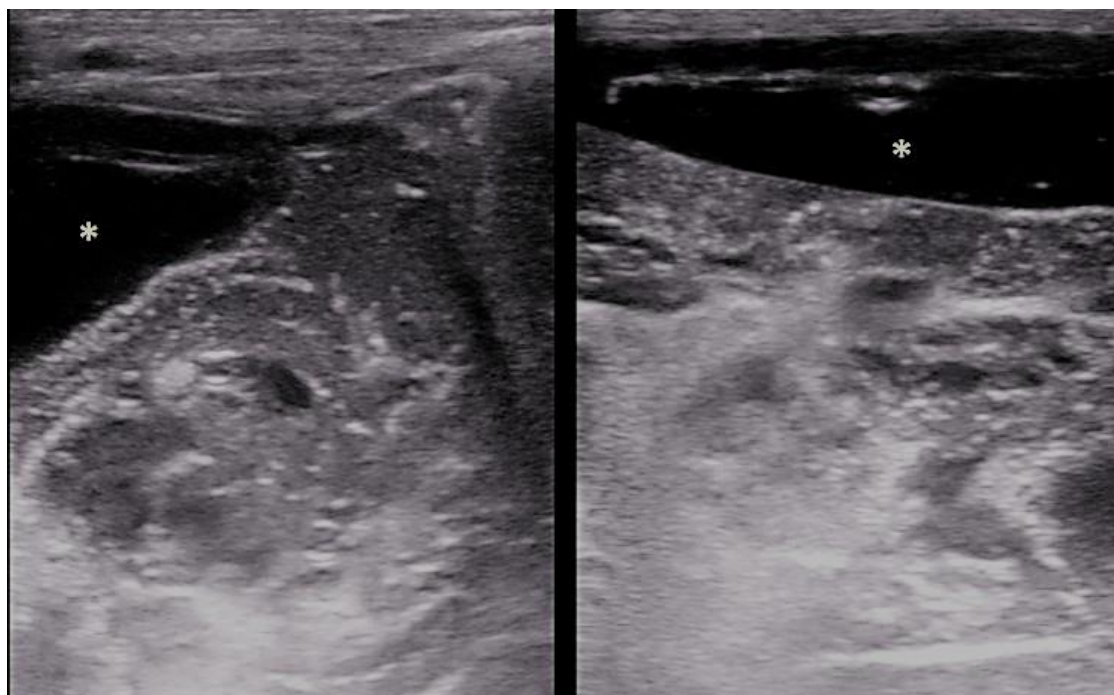
En caso de hemotórax, puede haber gradiente de ecos, siendo más ecogénico en las zonas declives. El empiema, en cambio, suele ser más homogéneo, casi siempre loculado y con microburbujas aéreas hiperecoicas en su interior. Debido a la compleja geometría del tórax es muy difícil establecer el volumen exacto de líquido libre, y de momento no disponemos de estudios en neonatos.

Figura 17. Características ecográficas de la neumonía y atelectasia.



Cortes transversales. (a) y (b) Consolidación de gran tamaño con línea pleural no visible o desgarrada, y pulmón de aspecto hepaticado con imágenes hiperecóticas en su interior, ramificadas y que se mueven de forma sincrónica con la respiración (dinámico) sugestivas de broncograma fluido (flechas). (c) línea pleural desgarrada con consolidación con imágenes hiperecóticas en su interior alargadas y de aspecto apilado (broncograma), sin movimiento con la respiración (estático), sugestivo de atelectasia. Imágenes propias.

Figura 18. Características ecográficas del empiema asociado a neumonía necrosante.



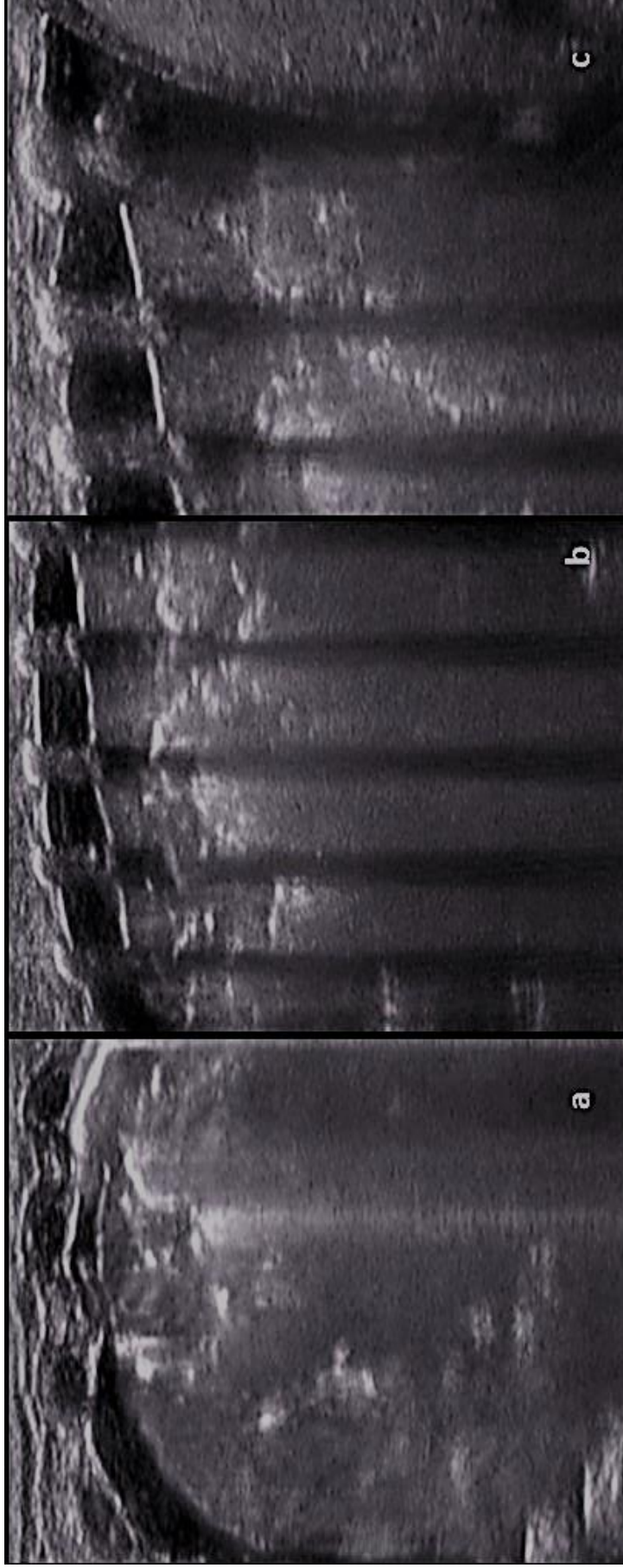
Se aprecia consolidación pulmonar de gran tamaño con zonas hiperecoicas y áreas hipoeoicas que corresponden a zonas cavitadas. Presencia de derrame pleural asociado (asterisco). Imágenes propias.

En el síndrome de aspiración meconial la línea pleural también suele estar engrosada y se caracteriza por ser una enfermedad que puede mostrar diferentes patrones a la vez^{262,263}. Podemos ver zonas del pulmón bien aireadas con un patrón de líneas A y líneas B en zonas con ocupación alveolar, líquido retenido o incluso un pequeño DP asociado e imágenes de consolidación subpleural en ocasiones de aspecto hepatizado, sugestivas de zonas del pulmón colapsado o que nunca se ha llegado a airear después de nacer (Fig. 20).

La EP también permite identificar otras patologías neonatales menos frecuentes como son la hernia diafragmática congénita²⁶⁴ o las malformaciones congénitas de la vía aérea²⁶⁵.

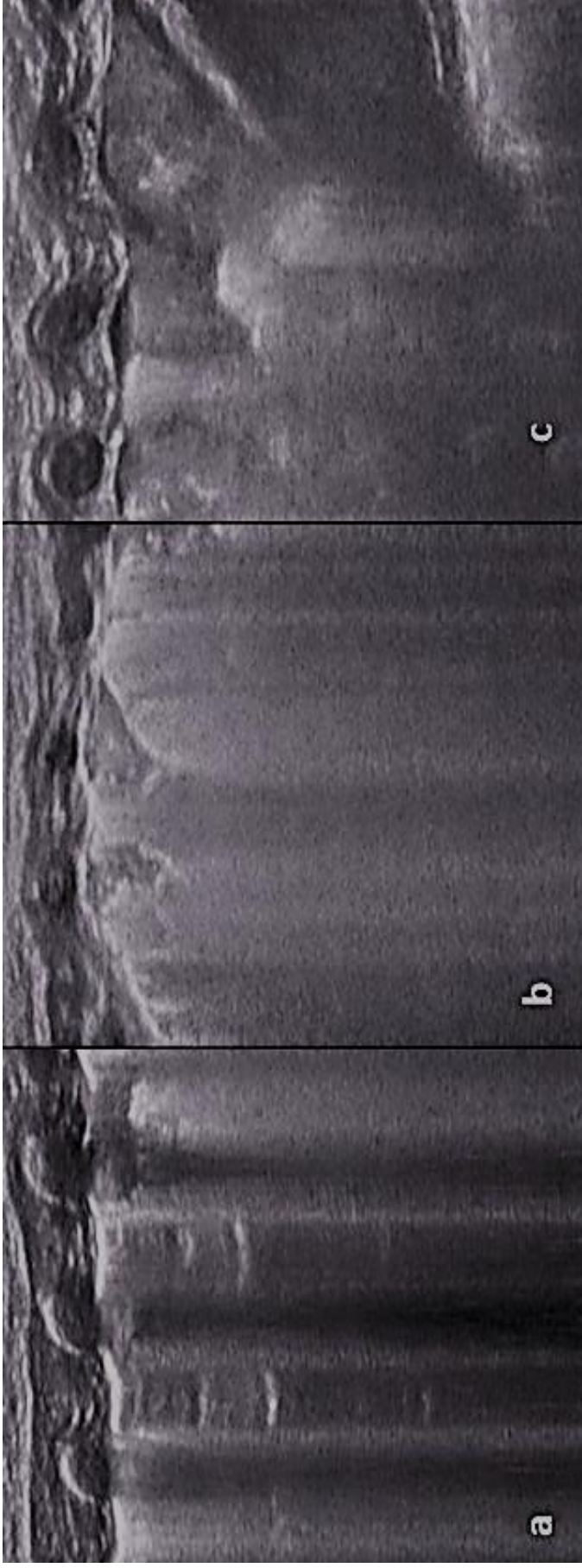
En la Figura 21 se propone un algoritmo diagnóstico, para la interpretación de los principales artefactos en la EP del recién nacido con dificultad respiratoria al nacer.

Figura 19. Características ecográficas del derrame pleural.



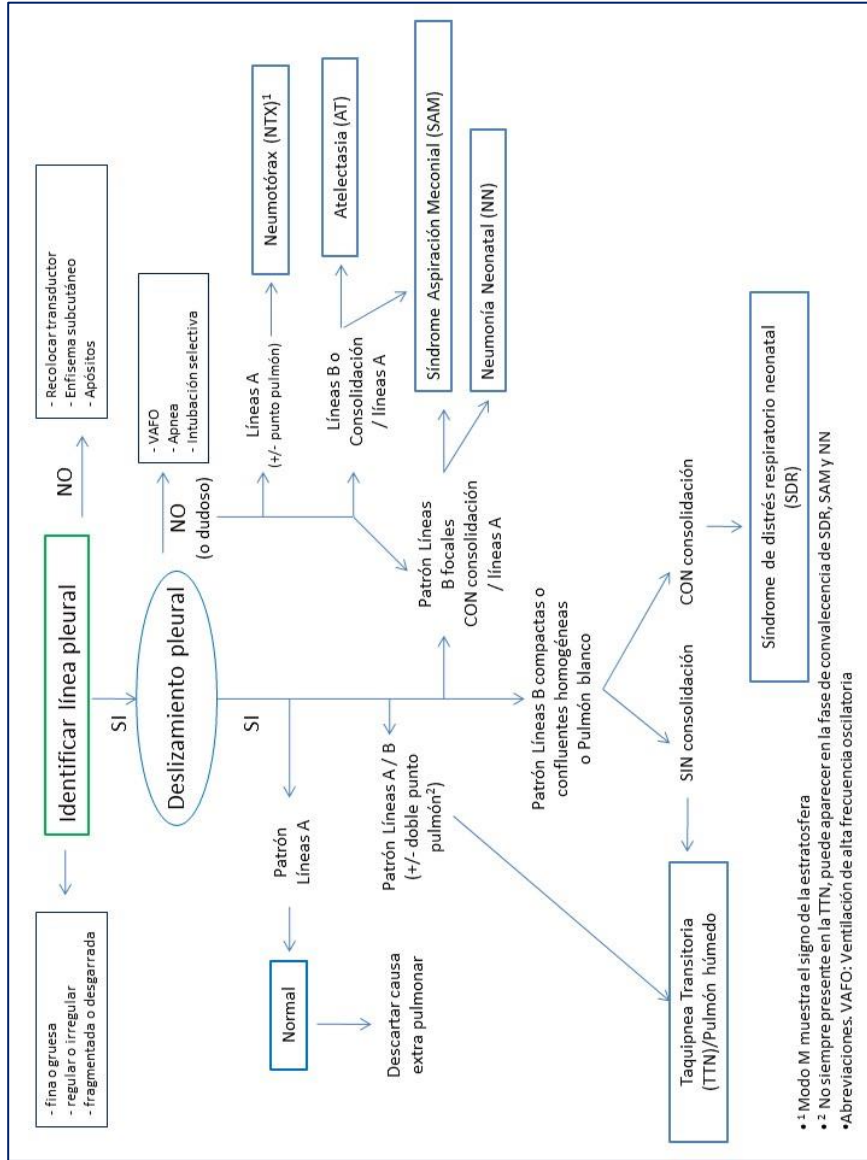
Paciente con quilotórax congénito. El derrame pleural se visualiza como colección anecoica entre ambas pleuras, situada en zonas declives del pulmón. En función de la cantidad de líquido acumulado colapsará el pulmón (atelectasia) subyacente apareciendo una consolidación. Imágenes propias.

Figura 20. Características ecográficas del síndrome de aspiración meconial.



Patrón que alterna zonas con líneas A y alguna línea B con pequeña consolidación subpleural (a), con zonas de líneas B confluentes y consolidaciones subpleurales con pulmón hepatizado (b) y zonas con pleura muy irregular y desgarrada con consolidaciones de mayor tamaño sin broncograma rodeada de línea hipococica sugestiva de pequeño derrame pleural (c). Imágenes propias.

Figura 21. Algoritmo diagnóstico para la interpretación de la EP.



3.1.2 Utilidad de la EP para guiar la administración de surfactante

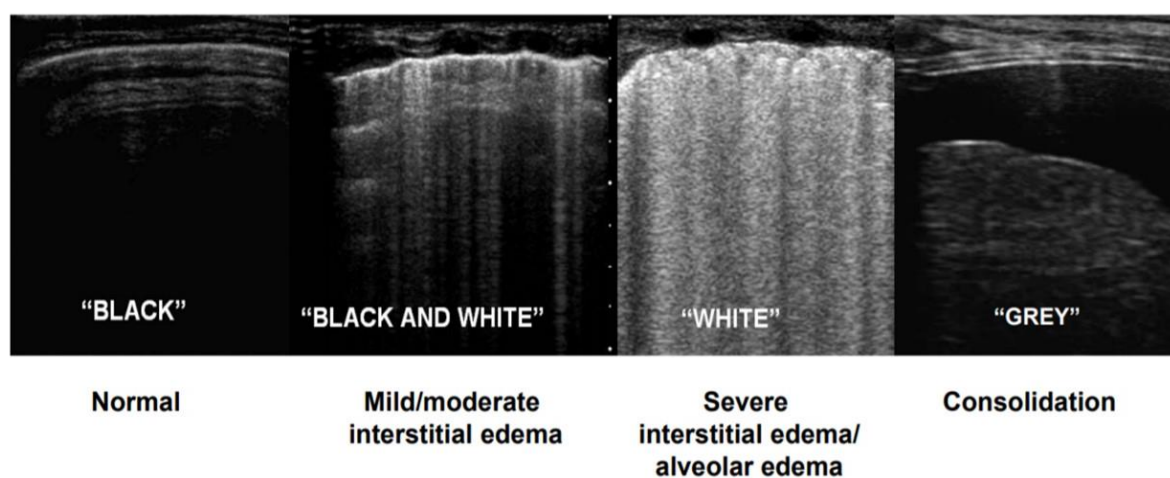
En los últimos años, numerosas publicaciones han evidenciado la utilidad de la EP para el diagnóstico del SDR, inicialmente valorando la presencia de hiperecogenicidades retrodiafragmáticas²⁶⁶ en un plano subcostal o transabdominal y, posteriormente, utilizando el patrón tipo 1 (líneas B confluentes bilaterales o pulmón blanco) para predecir la necesidad de ingreso en el recién nacido con distrés respiratorio tras el nacimiento^{35,267,268}, así como para predecir el fracaso de VNI²⁶⁹ y/o la necesidad de derivación a un centro de mayor complejidad²²⁸.

Vergine et al.³⁵ valoraron la capacidad de la EP, realizada en las dos primeras horas de vida, para predecir la necesidad de surfactante en una muestra de 23 prematuros con una EG media de 33 semanas. Utilizando el patrón característico de SDR o patrón de líneas B confluentes (pulmón blanco), describieron una sensibilidad del 95,6% y una especificidad del 94,4%. Raimondi et al.²⁷⁰, en un estudio similar en 54 prematuros menores de 34 semanas de gestación y utilizando el mismo patrón tipo 1, describieron una sensibilidad del 88.9% y una especificidad del 100% para predecir el fracaso de VNI y la necesidad de intubación. Este sistema de valoración ecográfica cualitativa pretende simplificar la interpretación de la EP y aumentar la concordancia entre observadores, fue propuesto inicialmente por Raimondi et al.^{267,270} en un estudio prospectivo con 154 recién nacidos incluidos de forma consecutiva y a los cuales se les realizaba una EP entre la primera y segunda hora de vida. Describieron tres patrones diferentes, tipo 1 o patrón de líneas B confluentes o pulmón blanco, tipo 2 o patrón con predominio de líneas B sin ser confluentes y el tipo 3 patrón con predominio de líneas A. Entre los resultados destaca que el 100% de los pacientes con un patrón tipo 1 precisaron ingreso en la UCIN frente a solo un 9% de los pacientes con un patrón tipo 2. Este mismo sistema de valoración ecográfica ha sido utilizado posteriormente en varios estudios para valorar la aireación pulmonar tras el nacimiento²⁷¹ y predecir la necesidad de ingreso²⁷².

En los últimos años y a raíz de estudios publicados en población adulta se ha propuesto un sistema de valoración semicuantitativa del patrón ecográfico²⁷³. Este sistema de puntuación ecográfica también ha demostrado ser de utilidad en neonatología, presentando una buena correlación con parámetros de oxigenación en el recién nacido prematuro, como son el índice de oxigenación, el gradiente alveolo-arterial de oxígeno o el cociente entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (SaFi)²⁷⁴.

Este sistema de puntuación de la ecografía pulmonar (Pt-EP) asigna 0 puntos a un patrón exclusivo de líneas A, 1 punto a la presencia de menos de 3 líneas B (patrón intersticial), 2 puntos al patrón de líneas B confluentes o pulmón blanco (patrón alveolo-intersticial) y 3 puntos al patrón de líneas B confluentes con consolidación. La puntuación máxima variará en función del número de áreas exploradas, aunque generalmente es de 0 a 18 ya que suelen valorar 3 zonas de cada hemitórax (Fig. 22)

Figura 22. Patrones ecográficos en función de la aireación del pulmón.



Adaptado de Gargani L. *Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. Cardiovasc Ultrasound.* 2011; 27;9:6.

En 2015, Brat et al.²⁷⁴ evaluaron la capacidad de la Pt-EP (0-18), explorando campos anterosuperiores, anteroinferiores y laterales, realizada antes de la primera hora de vida, para predecir la necesidad de tratamiento con surfactante en recién nacidos prematuros estabilizados con CPAP. Sus resultados mostraron un AUC de 0,93 (IC95% 0,86-0,99) para los menores de 34 semanas con punto de corte >4 con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 61%.

Estudios posteriores^{40,275-277}, siguiendo la misma metodología, encontraron resultados similares mostrando AUC >0,90 para la predicción de la administración de surfactante (Tabla 6). Todos ellos realizan la EP en las primeras horas de vida, utilizan la misma técnica y Pt-EP, aunque presentan diferentes tasas de maduración pulmonar, diferentes criterios de administración de surfactante, y eligen distintos puntos de corte de

la Pt-EP para guiar la administración de surfactante, oscilando entre 4 y 12. En este sentido, un reciente metaanálisis²⁷⁸ concluyó que la EP es útil para predecir el fracaso de VNI y la necesidad de surfactante en recién nacidos prematuros con un punto de corte de la Pt-EP >5-6 con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 82%.

Recientemente, Pang et al.²⁷⁹, utilizando un Pt-EP que incluye 6 zonas de cada hemitórax (0-36 puntos), describe una correlación positiva significativa ($\rho=0,84$) entre la Pt-EP y la gravedad del SDR a expensas de mayor número de zonas con consolidaciones en las formas más graves. En su estudio, un punto de corte >25 predijo la necesidad de VM con un AUC=0,912.

Raschetti et al.²⁸⁰ publicaron en 2020 los resultados de un proyecto de mejora de calidad utilizando la EP para decidir la administración de surfactante según la Pt-EP, con un punto de corte >8 en una cohorte de prematuros menores de 32 semanas. Entre sus resultados destaca que a pesar de no haber aumentado de forma significativa el porcentaje de pacientes que reciben surfactante comparando dos periodos, sí que tras la implementación de la utilización de la Pt-EP, aumentó de forma significativa el porcentaje de pacientes que lo reciben antes de las tres primeras horas de vida (de un 71% a un 90%, $p<0,001$). Un ensayo clínico posterior²⁸¹ comparó la tasa de surfactante y el tiempo hasta su administración en dos grupos de prematuros menores de 32 semanas, aleatorizados a recibir surfactante en función de una Pt-EP >8 o de un criterio de $FiO_2 >0,3$, encontrando diferencias significativas en el momento de administración de surfactante (1 hora de vida en el grupo evaluado por EP y 6 horas de vida en el otro grupo, $p<0,001$) y unos valores superiores de SaFi tras el surfactante en el grupo de la EP. El pequeño tamaño de la muestra y una EG media de 30 semanas, no permiten sacar conclusiones sobre el efecto de la decisión ecoguiada de surfactante.

Solo tres estudios^{228,267,274} han valorado la capacidad predictiva de la EP para la administración de surfactante en los prematuros mayores de 34 semanas, todos incluyen pocos pacientes y con mucha heterogeneidad, por lo que los resultados se deben interpretar con cautela (Tabla 7). De ellos, solo el estudio de Brat et al.²⁷⁴ utiliza la Pt-EP, hallando un AUC <0,70 y un punto de corte con una alta sensibilidad, pero muy baja especificidad, lo que limita su aplicabilidad a la práctica clínica. A diferencia del prematuro extremo, la patología respiratoria del prematuro tardío es más diversa y pueden coexistir varias patologías con una expresión clínica y ecográfica similar. Tanto el pulmón húmedo con

líquido en espacio intersticial y alveolar, la neumonía neonatal, la aspiración meconial o el SDR por inactivación de surfactante, pueden presentar en algunas áreas exploradas una línea pleural algo engrosada con líneas B confluentes. El utilizar un patrón tipo 1 o un patrón de alto riesgo incluyendo campos más posteriores podría aumentar la especificidad de la EP en este subgrupo de pacientes, teniendo en cuenta los resultados de los otros dos estudios^{228,267}.

A diferencia de lo que ocurre con radiología simple en la que podemos ver una mejoría rápida después de la administración de surfactante, al resolver total o parcialmente el componente alveolar, los cambios en la EP no son tan evidentes²⁸². Este hecho se debe probablemente a que a pesar de la administración de surfactante y de una mejoría clínica evidente, el componente intersticial sigue siendo muy visible en la EP y persiste un patrón de líneas B compactas. Con el paso de las horas, al aumentar el aclaramiento pulmonar y a medida que el pulmón se va aireando, aparecen líneas A y las líneas B se van espaciando.

Solo dos estudios han valorado la utilidad de la EP para predecir la necesidad de dosis repetidas de surfactante en el paciente prematuro^{275,283}. Ambos incluyen pacientes menores de 32 semanas y utilizan la Pt-EP explorando campos anteriores y laterales, ambos encuentran una AUC de 0,80, con un punto de corte >8-10, con una sensibilidad >80% pero con una moderada especificidad (Tabla 8).

Es importante resaltar que los sistemas de puntuación ecográfica están pensados para valorar la aireación del pulmón en contexto de SDR o TTN y que no son valorables en presencia de otras patologías como pueden ser el neumotórax, el DP o la hernia diafragmática congénita.

Tabla 6. Tabla resumen de la capacidad predictiva de la Pt-EP para la administración de surfactante en prematuros <34 semanas de gestación

Estudio	n	Media EG (s)	Corticoides (%)	Tiempo	Sonda	Técnica	AUC	Punto de corte Pt-EP	PEEP	Indicación surfactante (FiO ₂)	Surfactante (%)
Brat et al. 2015 ²⁶⁷	65	30	97 (1)	<1h	lineal alta frecuencia	ant, lat	0,93 (0,86-0,99)	>4 (Se 100%, Sp 61%)	5±1,7	≤28s >0,3 >28s >0,4	25
Perri et al. 2018 ²⁸³	56	31	ND	<2h	lineal	ant, lat	0,94 (0,89-0,98)	>5 (Se 86%, Sp 88%)	6-8	≤26s >0,3 >26s >0,4	39
De Martino et al. 2018 ²⁷⁵	133	28	57 (2)	<1h	lineal alta frecuencia	ant, lat	0,94 (0,90-0,98)	>6 (Se 90%, Sp 80%) >8 (Se 82%, Sp 92%)	5-6	≤28s 0,3 >28s 0,4	51
Gregorio et al. 2019 ²⁷⁶	64	31	94 (1)	<12h	lineal alta frecuencia	ant, lat	0,97 (0,92-1,00)	>12 (Se 93%, Sp 93%)	5-7	>0,3	30
Vardar et al. 2019 ²⁷⁷	45	30	56 (1)	1h	lineal	ant, lat	0,86 (0,80-0,90)	>4 (Se 96%, Sp 100%)	5-6	>0,3	56

Abreviaciones. AUC: Área bajo la curva; EG: Edad gestacional; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; PEEP: Presión positiva al final de la espiración; Pt-EP: Puntuación de la ecografía pulmonar; ND: No disponible.

Tabla 7. Tabla resumen de la capacidad predictiva de la Pt-EP para la administración de surfactante en prematuros ≥ 34 semanas de gestación.

Estudio	n	EG (s)	Corticoides (%)	Tiempo	Sonda	Técnica	AUC	Punto de corte Pt-EP	PEEP	Indicación surfactante (FiO ₂)	Surfactante (%)
Raimondi et al. 2012 ²⁶⁷	14	>34	26	<2h	lineal	ant, lat	ND	Tipo 1 (Se 100%, Sp 93%)	ND	ND	22
Brat et al. 2015 ²⁷⁴	65	36	ND	<1h	lineal alta frecuencia	ant, lat	0.71 (0.54-0.90)	>2 (Se 95%, Sp 25%)	5-7	>0,4	22
Rodríguez-Fanjul et al. 2016 ²²⁸	38	33-36	27	<2h	lineal	ant, lat, post	0.89 (0.81-0.94)	Alto riesgo (Se 95%, Sp 83%)	6-8	ND	31

Abreviaciones. AUC: Área bajo la curva; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; EG: Edad gestacional; PEEP: Presión positiva al final de la espiración; Pt-EP: Puntuación de la ecografía pulmonar; ND: No disponible.

Tabla 8. Tabla resumen de la capacidad predictiva de la Pt-EP para la administración de una segunda dosis de surfactante.

Estudio	n	Media EG (s)	Corticoides (%)	Tiempo	Sonda	Técnica	AUC	Punto de corte Pt-EP	PEEP	Indicación 2ª dosis (FiO ₂)	2ª dosis surfactante (%)
De Martino et al. 2018 ²⁷⁵	133	28	57 (2)	ND	lineal alta frecuencia	ant, lat	0,80 (0,72-0,89)	>10 (Se 84%, Sp 70%)	ND	$\leq 28s >0,3$ tras ≥ 10 horas	19
Perri et al. 2020 ²⁸³	46	32	34 (ND)	2h tras 1ª dosis	lineal	ant, lat	0,80 (0,76-0,85)	≥ 7 (Se 94%, Sp 60%)	6-8	>0,3	34

Abreviaciones. AUC: Área bajo la curva; FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno; EG: Edad gestacional; PEEP: Presión positiva al final de la espiración; Pt-EP: Puntuación de la ecografía pulmonar; ND: No disponible.

3.1.3 Predicción ecográfica de la evolución a displasia broncopulmonar.

Algunos estudios^{266,284,285} describieron la presencia de hiperecogenicidades retrodiafragmáticas persistentes más allá de los 9-14 días como indicativo de evolución a DBP. Gao et al.²⁸⁶, en un estudio con 81 prematuros <28 semanas y/o con un peso <1500 gramos, describen los hallazgos ecográficos de los pacientes que evolucionan a DBP, encontrando de forma significativa mayor presencia de alteraciones en la línea pleural, patrón de líneas B y presencia de consolidaciones subpleurales a partir de las 3 semanas de vida utilizando un protocolo de estudio de EP que incluía 12 áreas. Abdelmawla et al.²⁸⁷ también describieron la utilidad de la Pt-EP valorando campos anteriores y laterales entre las 2 y 8 semanas de vida, encontrando un AUC de 0,94 para predecir la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM con un punto de corte >6, pero con una baja sensibilidad y especificidad (Tabla 9).

Alonso-Ojembarrena et al.²⁸⁸, en un estudio similar, encontraron un AUC de 0,80 con un punto de corte >5, encontrando sensibilidad y especificidad superiores (71% y 80% respectivamente) utilizando también un protocolo de valoración de 6 áreas en campos anteriores y laterales.

De igual manera, Loi et al.²⁸⁹ describen un AUC de 0,83 para predecir DBP acorde a la definición del NICHD 2001¹⁰⁷ y proponen un punto de corte ajustado por EG, que a la práctica supone un punto de corte ≥ 5 para los pacientes de entre 23 y 26 semanas y ≥ 6 para los de 27 a 30 semanas, con una sensibilidad y especificidad moderadas. Oulego-Erroz et al.²⁹⁰ utilizando una Pt-EP de 0 a 36 puntos, explorando 8 áreas, incluyendo los campos anterior, lateral y dos posteriores (posterior lateral y posterior inferior), encuentran que un punto de corte ≥ 8 tiene buena sensibilidad y especificidad (93% y 91% respectivamente) para predecir DBP según la definición NICHD 2001¹⁰⁷ con un AUC de 0,94.

En un estudio reciente, Liu et al. exploran la capacidad predictiva de tres Pt-EP diferentes (con 6, 10 o 12 regiones o áreas exploradas) para el desenlace de DBP en base a las dos definiciones más utilizadas en la actualidad (NICHD 2001 y Jensen 2019)^{107,109,291}. Entre sus resultados destaca que las Pt-EP que incluyen 10 y 12 áreas tienen buena capacidad de predicción de DBP entre los 9 y 15 días de vida, independientemente de la definición utilizada, con AUC entre 0,82 y 0,87 respectivamente, siendo superior a la Pt-EP que incluye 6 áreas de exploración. También reportan que añadiendo variables clínicas

a la Pt-EP como la EG y la VM durante más de 6 días, aumenta la capacidad predictiva en el sexto día de vida, con un AUC de 0,86 para DBP según la definición de Jensen 2019¹⁰⁹.

3.2 Utilidad de la ecografía diafragmática

El principal músculo respiratorio del recién nacido es el diafragma que, al contraerse durante la inspiración, genera una presión negativa intratorácica que permite la entrada de aire en la cavidad torácica. Los otros músculos que intervienen en la respiración y elevan la caja torácica son los músculos intercostales, el esternocleidomastoideo y los escalenos. A diferencia de los adultos, la caja torácica del recién nacido es más distensible, las costillas no osificadas están más elevadas y en posición más horizontal, el diafragma está aplanado y se inserta en la pared torácica con un ángulo menor, lo que le confiere una menor zona de aposición y una menor amplitud de movimiento^{292,293}. Estructuralmente, el diafragma del recién nacido presenta menor masa muscular y menor número de fibras resistentes a la fatiga, por lo que la disfunción diafragmática es relativamente frecuente en el RNMP, debido a su menor fuerza muscular y menor capacidad para evitar la fatiga muscular²⁹⁴.

Aunque se han descrito numerosos métodos para valorar la actividad de los músculos respiratorios, en los últimos años existe un interés creciente en la valoración de la actividad y función del diafragma mediante la ecografía a pie de cama. Estudios en adultos ventilados mecánicamente han demostrado que la valoración de la actividad diafragmática utilizando parámetros como la FAD, es fiable y reproducible y que puede ser útil a la hora de monitorizar la función diafragmática en el paciente crítico y predecir el éxito del destete de la VM²⁹⁵⁻²⁹⁹. Los estudios realizados en recién nacidos demuestran que el grosor del diafragma se correlaciona con la EG y el peso^{300,301}, habiendo reportado algún estudio una menor reproducibilidad en recién nacidos³⁰², probablemente relacionado con la mayor dificultad para realizar las mediciones y a limitaciones técnicas. Otros estudios han valorado la utilidad de la ED en el paciente con VNI, no encontrando diferencias en el grosor o excursión del diafragma en función del soporte respiratorio recibido³⁰³, y muy pocos han valorado la ED para predecir el fracaso de VNI³⁰⁴ o el éxito de extubación del recién nacido prematuro³⁰⁵.

Tabla 9. Tabla resumen de la capacidad predictiva de la Pt-EP para el desenlace de displasia broncopulmonar (DBP).

Estudio	n	EG (s)	Corticoides (%)	Tiempo	Sonda	Técnica	AUC	Pt-EP	Punto de corte Pt-EP	Desenlace
Abdelmawla et al. 2019 ²⁸⁷	27	<30s	56% (2)	2-8s (media 5s)	lineal alta frecuencia	ant, lat (6)	0,94 (0,78-0,97)	0-18	>6 Se 67%, Sp 50%	O ₂ o soporte respiratorio 36s EPM
Alonso-Ojembarrena et al. 2019 ²⁸⁸	59	≤32s	78% (2)	7d	lineal	ant, lat (6)	0,80 (0,70-0,90)	0-18	>5 Se 71%, Sp 80%	DBP (Walsh 2004)
Oulego-Erroz et al. 2020 ²⁹⁰	42	<32s	69% (2)	7d	lineal alta frecuencia	ant, lat, post (8)	0,95 (0,87-1,00)	0-24	≥8 Se 93%, Sp 91%	DBP moderada-grave (NICHD 2001)
Loi et al. 2020 ²⁸⁹	147	≤30,6s	84% (1)	7d	lineal alta frecuencia	ant, lat (6)	0,83 (0,74-0,89)	0-18	≥5 23-26s ≥6 27-30s Se 71%, Sp 74%	DBP (NICHD 2001)
Liu et al. 2021 ²⁹¹	130	<32s	54% (2)	6d	lineal	ant, lat (6) ant, lat, post (10) ant, lat, post (12)	0,70 (0,62-0,78) 0,77 (0,69-0,84) 0,77 (0,69-0,84)	0-18 0-30 0-36	>6 Se 22%, Sp 98% >11 Se 46%, Sp 89% ≥13 Se 46%, Sp 88%	DBP (Jensen 2019)

Abreviaciones. AUC: Área bajo la curva; DBP: Displasia broncopulmonar; EG: Edad gestacional; EPM: Edad postmenstrual; Pt-EP: Puntuación de la ecografía pulmonar; ND: No disponible. En todos los estudios los neonatólogos responsables del paciente desconocían los hallazgos de la EP.

Justificación e Hipótesis

A pesar de la notable mejora de los cuidados perinatales, el SDR sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los RNMP, evolucionando muchos de los menores de 28 semanas a DBP, enfermedad con una incidencia muy variable según centros y regiones geográficas^{8,11,13}. Los esteroides prenatales, la administración precoz de surfactante, una ventilación menos agresiva y el uso de cafeína^{73,160,306} han aumentado la supervivencia de los RNMP, pero no parecen haber mejorado los resultados respiratorios a largo plazo¹⁵. Esta “nueva DBP”, caracterizada por una detención del crecimiento de la vía aérea distal y de la vascularización del pulmón³⁰⁷, se ha relacionado con morbilidad respiratoria durante la infancia y en vida adulta¹⁴.

Las recomendaciones actuales para el manejo del RNMP con SDR incluyen la administración de surfactante en caso de necesidad de intubación tras la estabilización inicial al nacer⁴⁴. Para los RNMP que respiran espontáneamente, la estabilización con CPAP y el tratamiento con surfactante mediante una técnica mínimamente invasiva, ha demostrado una reducción significativa de DBP a las 36 semanas de EPM^{68,73,308}. No obstante, existe una amplia variabilidad entre unidades neonatales en la asistencia respiratoria del recién nacido a pesar de disponer de recomendaciones internacionales^{44,45}, siendo la necesidad de intubación en sala de partos, la FiO₂, el trabajo respiratorio y los hallazgos en la RxT los principales factores tenidos en cuenta a la hora de indicar la administración de surfactante. Los hallazgos clásicos del SDR en la RxT son un pulmón poco expandido, junto con la presencia de infiltrados reticulonodulillares bilaterales con broncograma aéreo³⁰⁹, aunque los esteroides prenatales y el reclutamiento pulmonar precoz con CPAP, pueden dificultar la valoración del SDR mediante RxT.

A pesar de que la definición de DBP está evolucionando¹⁰⁹, las definiciones actuales basadas en el soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM pueden no reflejar el espectro de la enfermedad. Tal y como demuestran estudios recientes, el tratamiento antiinflamatorio^{146,173,310} así como nuevas terapias^{311,312} podrían ser eficaces para la prevención o progresión de la DBP, pero se necesitan marcadores de progresión de enfermedad. El diagnóstico por imagen de la DBP es complicado ya que la TC, una técnica muy sensible considerada estándar de oro dado que presenta buena correlación con la

gravedad clínica³¹³, presenta el inconveniente de la radiación ionizante además del desplazamiento del paciente, por lo que no se utiliza de forma rutinaria. La RxT, prueba de imagen tradicionalmente utilizada en RNMP con DBP establecida, es de escasa utilidad para predecir la evolución a DBP al no detectarla de forma precoz.

La EP ofrece importantes ventajas respecto a la RxT, se puede realizar a pie de cama, no irradia, presenta buen acuerdo interobservador y es dinámica ya que permite evaluar la aireación pulmonar y la función del diafragma durante el mismo examen. Estudios recientes han evidenciado la utilidad de la EP para el diagnóstico y el seguimiento de la patología respiratoria neonatal^{217,230,274,278}, así como para guiar la administración de surfactante o incluso para predecir la evolución del RNMP a DBP, aunque con variaciones en el sistema de puntuación utilizado y en el número y/o localización de las zonas exploradas. La ED también puede resultar útil en el RNMP para evaluar la función del diafragma y valorar la fatiga muscular ya que, al igual que ocurre en el adulto en estado crítico²²², la disfunción diafragmática es una causa conocida de insuficiencia respiratoria, que se puede exacerbar en caso de proceso inflamatorio prenatal o de corioamnionitis^{314,315}.

Las hipótesis de este proyecto de Tesis son las siguientes:

1- La EP y la ED son de utilidad en el manejo respiratorio del RNMP tanto al ingreso como en su evolución, de una forma fiable y reproducible.

2- Al ingreso, la EP y la ED van a permitir identificar de forma precoz, y con mayor exactitud que la clínica o la RxT, aquellos RNMP afectados de SDR que precisarán de la administración de surfactante.

3- A partir de la semana de vida, la EP y la ED van a permitir identificar a los RNMP que presentarán mayor riesgo de evolución respiratoria adversa definida como la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM.

Objetivos

1. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es identificar los factores clínicos y ecográficos en diversos puntos temporales (1-2 horas de vida, a los 7 y a los 28 de días) que permitan predecir de forma precoz aquellos RNMP que precisarán administración de surfactante en las primeras horas de vida y aquellos que evolucionarán a DBP.

2. Objetivos específicos

2.1 Primer artículo

Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Borràs-Novell C, Izquierdo Renau M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés MD. Lung ultrasound for early surfactant treatment: Development and validation of a predictive model. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(2):433-441.

- 1- Identificar los marcadores clínicos y ecográficos de necesidad de administración de surfactante en los RNMP estabilizados con VNI al nacer.
- 2- Correlacionar la Pt-EP y la Pt-RxT con parámetros de oxigenación y soporte respiratorio.
- 3- Evaluar el acuerdo interobservador de la Pt-EP y de la Pt-RxT.
- 4- Desarrollar un modelo predictivo y evaluar su precisión para predecir la necesidad de administración de surfactante.
- 5- Validar el modelo predictivo desarrollado previamente en una nueva cohorte.

2.2 Segundo artículo

Aldecoa-Bilbao V, Velilla M, Teresa-Palacio M, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Sin-Soler M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés MD. Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors in very preterm infants. Neonatology. 2021. Aug 13:1-9 doi:10.1159/000517585.

1- Describir los hallazgos ecográficos a los 7 y 28 días de los RNMP que desarrollan DBP empleando las dos definiciones de DBP más utilizadas en la actualidad.

2- Analizar la capacidad predictiva de la Pt-EP a los 7 y 28 días de vida para predecir la evolución a DBP y buscar el mejor punto de corte para las dos definiciones más utilizadas en la actualidad.

3- Identificar a los 7 días de vida, los predictores clínicos y ecográficos de necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM.

4- Desarrollar un modelo predictivo a los 7 días de vida y evaluar su precisión para pronosticar la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM.

Metodología

La metodología de los artículos publicados y que componen esta tesis doctoral se detalla en los artículos originales de los anexos. A continuación, se describe de forma resumida la metodología de ambos artículos para facilitar la lectura de la tesis.

1- Primer artículo

Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Borràs-Novell C, Izquierdo Renau M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés MD. Lung ultrasound for early surfactant treatment: Development and validation of a predictive model. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(2):433-441.

1.1 Diseño y población de estudio

Estudio observacional prospectivo realizado durante el periodo enero 2018-abril 2020 en el Hospital Clínic de Barcelona, hospital de tercer nivel con una media de 100 recién nacidos menores de 32 semanas y/o de peso <1500 gramos ingresados al año. Para el diseño del estudio se siguieron las guías TRIPOD³¹⁶, fue aprobado por el comité de ética local (HCB/2018/0332) y se obtuvo el consentimiento informado de los padres. Durante el periodo comprendido entre enero 2018 y junio 2019 se llevó a cabo la construcción del modelo (cohorte de derivación) y durante el periodo comprendido entre julio 2019 y abril 2020, la validación del modelo (cohorte de validación).

Aquellos pacientes nacidos en el Hospital Clínic de Barcelona con una EG entre 23,0 y 31,6 semanas y estabilizados con VNI tras el nacimiento fueron elegibles para el estudio. El diagnóstico de SDR se hizo en base a los hallazgos clínicos (taquipnea, retracciones subcostales, intercostales o xifoideas, aleteo nasal, quejido espiratorio) y radiológicos (volumen pulmonar reducido o pulmón poco expandido, asociado a un patrón reticulogranular difuso en vidrio deslustrado con broncograma aéreo visible)³⁰⁹. Los

criterios de exclusión fueron la negativa a participar en el estudio, la resolución de la clínica y retirada del oxígeno o del soporte respiratorio antes de realizar la EP y la administración de surfactante antes de realizar la EP.

1.2 Estabilización inicial y cuidados al ingreso

El manejo prenatal fue acorde al protocolo local. Se administraron corticoides prenatales, neuroprofilaxis con sulfato de magnesio y antibióticos maternos en caso de rotura prematura de membranas o sospecha de corioamnionitis o infección intra-amniótica. La estabilización inicial en sala de partos incluyó el pinzamiento tardío del cordón umbilical (60 segundos) y colocación en bolsa de polietileno sobre una cuna térmica. En caso de respiración espontánea, los prematuros menores de 30 semanas de EG fueron estabilizados mediante administración de PPC, con gases calientes humidificados y mascarilla facial⁷¹. En caso de apnea o bradicardia (<100 lpm) se inició ventilación con presión positiva intermitente con un pico de presión positiva inspiratoria de 20-25 cmH₂O y una PEEP de 5 cmH₂O. La FiO₂ inicial fue de 0,3, ajustándose posteriormente en base a la pulsioximetría preductal (Masimo SET[®]) para obtener una saturación del 90% a los 10 minutos de vida.

Al ingreso se inició cafeína endovenosa y nutrición parenteral y se mantuvo el soporte con CPAP mediante mascarilla nasal con una presión de entre 6 y 8 cmH₂O administrada con un respirador de flujo variable (Infant Flow[™], Vyair Medical, EE.UU. o Fabian[™], Acutronic Medical Systems, Suiza). Se utilizaron chupetes para minimizar las fugas y los límites de saturación se establecieron entre 90 y 95%. La indicación para la administración de surfactante (200mg/kg; Curosurf[®], Chiesi Pharmaceuticals, Italia) fue la presencia de dificultad respiratoria junto con una RxT sugestiva y necesidad de FiO₂ >0,3. En caso de fracaso respiratorio (definido como apneas frecuentes, hipodinamia respiratoria o acidosis respiratoria con pH <7,20) y/o inestabilidad hemodinámica con necesidad de soporte vasoactivo, se procedió a la intubación e inicio de VM.

1.3 Exploraciones complementarias

1.3.1 Radiografía de tórax

El neonatólogo responsable del paciente indicó la realización de la RxT en caso de persistencia de la dificultad respiratoria y de las necesidades de oxígeno o soporte

respiratorio al ingreso en la unidad. Al final del periodo de reclutamiento, dos investigadores ciegos a la clínica calcularon la Pt-RxT en base a los hallazgos en la RxT adaptada de la publicación de Perri et al.⁴⁰ (0= normal, 1= patrón ligeramente esmerilado, 2=patrón esmerilado con bordes de silueta cardíaca y diafragma difuminados, 3=broncograma y bordes difíciles de delimitar, 4=pulmón blanco con o sin broncograma y bordes borrados). Cada pulmón puntuó por separado, siendo la máxima puntuación 8.

1.3.2 Ecografía pulmonar

Todas las EP se realizaron siguiendo el mismo protocolo entre la primera y la segunda hora de vida, siempre antes de la administración de surfactante. Se utilizó un equipo Siemens Acuson X300 y una sonda lineal de alta frecuencia (13-5MHz). El investigador principal obtuvo las imágenes estando el paciente en decúbito supino (zona anterior sobre la línea axilar media y lateral sobre la línea axilar anterior) o ligeramente inclinado sobre el costado (posterior sobre la línea axilar posterior). Se grabaron 3 clips de 6 segundos de cada hemitórax, con un único foco situado a la altura de la línea pleural, en modo B o 2D y con el transductor en posición longitudinal. Se realizó desinfección de la sonda antes y después del procedimiento, se utilizó gel previamente calentado, se contuvo al paciente durante la exploración y se le administró calostro o sacarosa oral. La duración máxima de procedimiento fue de 5 minutos y los resultados de las ecografías se ocultaron al equipo responsable del paciente.

Al finalizar el periodo de reclutamiento, dos investigadores ciegos a la clínica y a la RxT, calcularon la Pt-EP revisando las imágenes utilizando la escala semicuantitativa adaptada de Brat et al.²⁷⁴ (0=líneas A con deslizamiento pulmonar, 1= líneas B no confluentes, líneas A aún visibles, 2=líneas B compactas sin consolidaciones, las líneas A desaparecen 3=líneas B compactas o pulmón blanco con consolidaciones subpleurales o focales). También se calculó una escala modificada solo incluyendo 2 zonas de cada hemitórax (anterior y lateral) con una puntuación entre 0 y 8.

1.3.3 Ecografía diafragmática

Para valorar la FAD, se realizó una ED³⁰⁰ justo después de la EP. Con la sonda en posición longitudinal y situada en la zona de aposición en la línea axilar media, se registraron en modo M varios ciclos respiratorios, midiendo el grosor del diafragma en milímetros al final de la inspiración (Dti) y al final de la espiración (Dte). Al final del

periodo de reclutamiento, el investigador principal calculó la FAD en base a la fórmula $FAD=(D_{ti}-D_{te}/D_{te})*100$.

Se recogieron variables demográficas, los resultados de laboratorio al ingreso y la evolución respiratoria de los pacientes. La EG se definió en base a la ecografía realizada en el primer trimestre³¹⁷ y pequeño para la edad gestacional (PEG) en base a las curvas Intergrowth-21³¹⁸. Coincidiendo con la realización de las ecografías se registraron los signos vitales, la puntuación de Silverman (0-10), la FiO₂, la presión media en la vía aérea (MAP), el tipo de soporte respiratorio y se calculó la SaFi. En caso de administración de surfactante se registró la forma de administración (tubo endotraqueal o catéter fino), la dosis y las horas de vida a las que se administró.

1.4 Tamaño de la muestra y análisis estadístico

Para un resultado como es la administración de surfactante con una prevalencia estimada del 30%, una sensibilidad y especificidad esperadas del 90% ($\pm 10\%$) y un 20% de pérdidas, se estimó necesaria una muestra de 110 pacientes para formar la cohorte de derivación³¹⁹. Después de construir el modelo predictivo, todos los RNMP afectados de SDR que requirieron VNI y a los cuales se realizó RxT y EP previo a la administración de surfactante se incluyeron en la cohorte de validación.

Los datos demográficos, las características clínicas y los resultados se presentaron como desviación media y estándar o mediana con rango intercuartil [percentil 25-percentil 75]. Se utilizó la prueba chi-cuadrado para comparaciones categóricas, y la prueba t-Student o de Mann-Whitney para variables continuas. Las correlaciones entre MAP, SaFi, Pt-EP, Pt-RxT y FAD se evaluaron con el coeficiente de correlación de Pearson. El acuerdo entre observadores para la Pt-EP y se evaluó utilizando el coeficiente kappa ponderado de Cohen. Se calculó la precisión diagnóstica de los predictores y se utilizó el estadístico J de Youden para seleccionar el mejor punto de corte. Se utilizó un análisis multivariante mediante regresión logística por pasos hacia atrás, para seleccionar el modelo que mejor podría predecir la necesidad de administración de surfactante en función del modelo de regresión final y la dirección del efecto. La bondad de ajuste del modelo se evaluó mediante el coeficiente de determinación R² de Nagelkerke y la prueba de Hosmer-Lemeshow. La precisión diagnóstica (área bajo la curva de la característica operativa del receptor o AUC), la sensibilidad (Se), la especificidad (Sp), el valor predictivo positivo (VPP), el valor

predictivo negativo (VPN), los índices de verosimilitud positivo (LR+) y negativo (LR-) para la administración de surfactante en la cohorte de derivación y en la de validación. Se calculó un intervalo de confianza del 95%. Todas las pruebas de hipótesis se consideraron estadísticamente significativas con un nivel de p bilateral $<0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v. 22 (IBM, EE.UU.).

2- Segundo artículo

Aldecoa-Bilbao V, Velilla M, Teresa-Palacio M, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Sin-Soler M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés MD. Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors in very preterm infants. Neonatology. 2021. Aug 13:1-9 doi: 10.1159/000517585.

2.1 Diseño y población de estudio

Estudio observacional prospectivo realizado durante el periodo enero 2018-abril 2020 en el Hospital Clínic de Barcelona. Para el diseño del estudio se siguió la declaración STROBE³²⁰, el estudio fue aprobado por el comité de ética local (HCB/2018/0332) y se obtuvo el consentimiento informado de los padres.

Los pacientes nacidos en el Hospital Clínic de Barcelona entre las 23,0 y las 30,6 semanas de EG fueron elegibles. Se excluyeron aquellos pacientes con malformaciones congénitas mayores o cromosomopatías, trasladados a otro centro o dados de alta a domicilio antes de los 28 días de vida, falta de disponibilidad el investigador para realizar la ecografía a los 28 días de vida o muerte previa al alta.

2.2 Manejo clínico

El manejo prenatal, la estabilización respiratoria al ingreso y los criterios para la administración de surfactante se han descrito previamente³²¹. Durante los primeros días de vida se realizó una ecocardiografía para diagnóstico de DAP a criterio del neonatólogo responsable del paciente. Se consideró un hs-DAP³²² en caso de: tamaño medido en 2D >2mm, flujo pulsátil a través del ductus no restrictivo (velocidad máxima >1.8 m/s), cociente entre el tamaño de la aurícula izquierda y el tamaño de la Aorta >1,6, flujo reverso en la Aorta descendente. En caso de repercusión clínica atribuida a un hs-DAP, se administró tratamiento médico con ibuprofeno o acetaminofeno a dosis estándares^{323,324}. El manejo respiratorio se hizo en base a los protocolos locales y se administraron corticoides postnatales³¹⁰ a partir de las dos semanas de vida, en caso de precisar VM más de 10 días consecutivos.

2.3 Ecografía pulmonar

Las ecografías se realizaron con un equipo Siemens Acuson X300 y una sonda lineal (VF 13-5 MHz) el primer día de vida, a los 7 y 28 días de vida siguiendo el mismo protocolo de estudio. Los resultados de las ecografías se ocultaron al equipo médico responsable del paciente. Los pacientes se colocaron en decúbito supino o ligeramente inclinados sobre el costado y se obtuvieron 6 vídeos en modo B, colocando la sonda en posición longitudinal y situando un único foco a la altura de la línea pleural. Cada hemitórax se dividió en tres áreas: anterior sobre la línea clavicular anterior, lateral sobre la línea axilar anterior y posterior sobre la línea axilar posterior.

Se calculó la puntuación obtenida en la Pt-EP según Brat et al.²⁷⁴ con una escala de 0 a 18. Al final de periodo de reclutamiento, dos investigadores que desconocían los datos clínicos de los pacientes revisaron todos los vídeos y valoraron las características ecográficas de la línea pleural (irregular, engrosada, borrosa o fragmentada) en dos o más áreas exploradas, la presencia, tipo y tamaño (en milímetros medido en plano longitudinal) de las consolidaciones (subpleural o focal) y la presencia de broncograma visible o no. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

2.4 Definición de variables y desenlaces

Se registraron los datos clínicos, los resultados de laboratorio y la evolución respiratoria durante el ingreso. Se analizó la RxT al ingreso y se calculó el Pt-RxT⁴⁰. Coincidiendo con la realización de las ecografías se registraron los signos vitales, la FiO₂, el tipo de soporte respiratorio y la MAP. También se registraron la media de líquidos totales a los 7 y 28 días de vida, la necesidad de tratamiento de DAP y el día de tratamiento médico, los tratamientos recibidos (surfactante, cafeína, vitamina A, diuréticos) así como los días totales de oxígeno, de VNI y de VM. Se definió la neumonía asociada a VM según los criterios del CDC³²⁵. Al final del reclutamiento se calculó la SaFi en cada punto temporal.

La variable DBP se definió en base al consenso del NICHD del año 2001¹⁰⁷ y en base a la nueva definición propuesta por Jensen en 2019¹⁰⁹. También se calculó la estancia media, la EPM y la caída de z-score de peso al alta³¹⁸.

2.5 Análisis estadístico

Los datos demográficos, las características clínicas y ecográficas se resumieron mediante estadística descriptiva. Se realizó el análisis univariante para comparar el grupo de pacientes que desarrolló DBP (utilizando ambas definiciones) y el que no, utilizando prueba de Chi-cuadrado para datos categóricos y prueba de t de Student o U de Mann Whitney para datos cuantitativos. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para evaluar la asociación entre los hallazgos clínicos y ecográficos y la DBP. Se evaluó la correlación entre las Pt-EP, la SaFi, los días de oxígeno, los días de VM y la MAP utilizando el coeficiente de correlación rho de Spearman.

Se utilizó un análisis multivariante mediante regresión logística por pasos hacia atrás para seleccionar el modelo que mejor podría predecir la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM en función del modelo de regresión final y la dirección del efecto. La bondad de ajuste del modelo se evaluó mediante el coeficiente de determinación R^2 de Nagelkerke y la prueba de Hosmer-Lemeshow. La precisión diagnóstica de los predictores de DBP se valoraron mediante el área bajo la curva de la característica operativa del receptor o AUC, la sensibilidad (Se), la especificidad (Sp), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), los índices de verosimilitud positivo (LR+) y negativo (LR-). Todas las medidas de efecto se expresaron con su intervalo de confianza del 95%. Todas las pruebas de hipótesis se consideraron estadísticamente significativas con un nivel de p bilateral $<0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 22 (IBM, EE.UU).

PRIMER ARTÍCULO

Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Borràs-Novell C, Izquierdo Renau M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés MD.

Lung ultrasound for early surfactant treatment: development and validation of a predictive model.

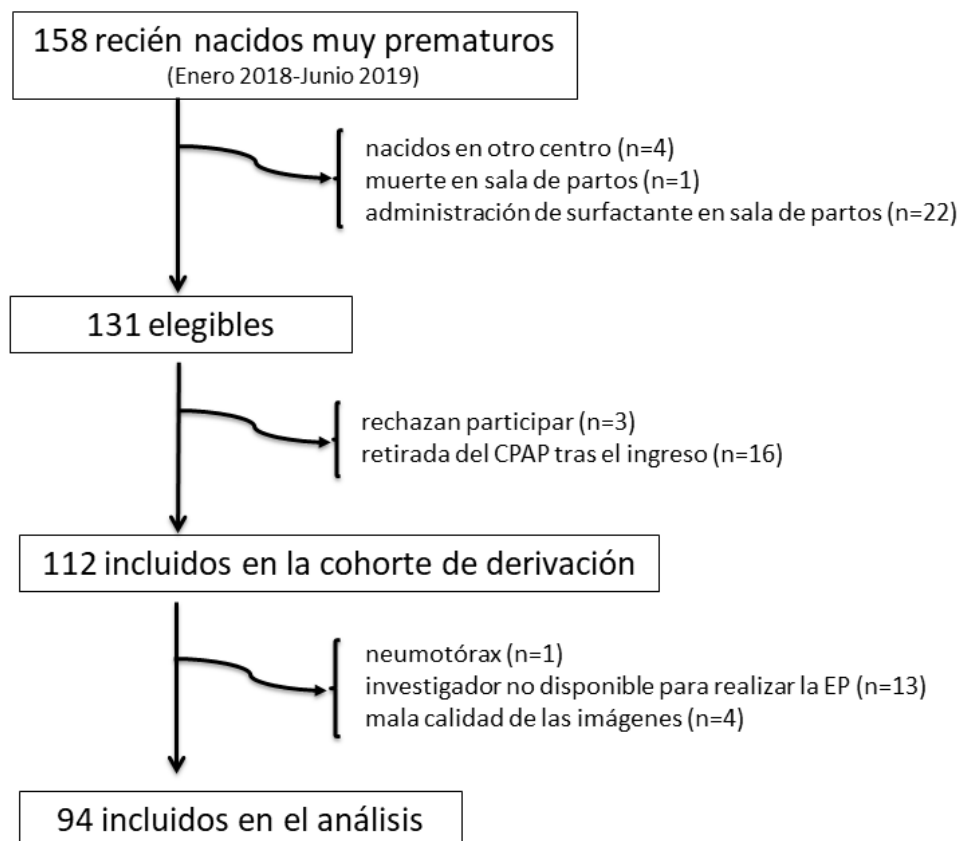
Pediatric Pulmonology. 2021;56(2):433-441.

Factor de impacto 2020 (JCR SCIE) = 3,039 Q2

1.1 Descripción de la muestra

Durante el periodo de estudio ingresaron 208 RNMP, de los cuales 162 fueron elegibles para el estudio. Finalmente se incluyeron 144 pacientes, 94 en la cohorte de derivación y 50 en la cohorte de validación (Fig. 23). No hubo diferencias en las características demográficas entre los pacientes que precisaron tratamiento con surfactante y los que no a excepción de la EG, siendo más inmaduros los que recibieron surfactante (Tabla 10).

Figura 23. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.



Abreviaciones. CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EP: Ecografía pulmonar.

Tabla 10. Características demográficas de los RNMP con SDR en base a la administración de surfactante (cohorte de derivación).

	Administración de surfactante		
	No (n=71)	Sí (n=23)	p-valor
Edad gestacional (semanas)	29,0±2,1	27,9±2,6	0,035
Peso al nacer (gramos)	1175±314	1066±397	0,182
Sexo masculino	31 (43,7)	12 (52,2)	0,637
Corticoides prenatales (≥2 dosis)	61 (85,9)	19 (82,6)	0,699
Cesárea	49 (69,0)	16 (69,6)	0,960
PEG	10 (14,1)	2 (8,7)	0,501
Gestación múltiple	20 (28,2)	10 (43,5)	0,171
Oligoamnios	5 (8,6)	1 (5,9)	0,714
Puntuación de Apgar (5 min)	9 [8-10]	8 [7-9]	0,046
Corioamnionitis histológica	27 (43,5)	11 (52,4)	0,483
pH al ingreso	7,28±0,9	7,21±0,9	0,004
pCO ₂ al ingreso	49±11	53±12	0,218
Hematocrito al ingreso (%)	50 [45-53]	45 [42-51]	0,139

Los valores se expresan en media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-percentil 75] o número (%).

Abreviaciones. PEG: Pequeño para la edad gestacional.

Tabla 11. Estatus respiratorio entre los 60 y 120 minutos de vida y evolución de los RNMP con SDR y estabilizados con CPAP (cohorte de derivación).

	Administración de surfactante		
	No (n=71)	Sí (n=23)	p-valor
Puntuación de Silverman (0-10)*	1 [0-2]	3 [2-5]	<0,001
Frecuencia cardíaca (lpm)*	146±15	151±18	0,214
Frecuencia respiratoria (rpm)*	55±15	61±17	0,117
FiO ₂ *	0,22±0,02	0,28±0,05	<0,001
SaFi*	445±41	325±72	<0,001
MAP (cmH ₂ O)*	5,8±1,0	6,5±1,5	0,013
Pt-RxT (0-8)	2 [2-3]	4 [2-6]	<0,001
Pt-EP (0-18)*	4 [2-7]	14 [10-18]	<0,001
Pt-EP modificado (0-12)*	3 [0-4]	9 [5-12]	<0,001
Dti (mm)*	1,27±0,65	1,28±0,44	0,970
Dte (mm)*	0,84±0,33	0,79±0,27	0,625
FAD (%)	33±11	37±13	0,209
Ventilación mecánica	6 (8,5)	9 (39,1)	<0,001
Ventilación mecánica (7 días de vida)	2 (2,8)	5 (21,7)	0,003
Neumotórax	1 (1,4)	1 (4,3)	0,396
Días de VNI	5±10	18±17	<0,001
Oxígeno a los 28 días de vida	13 (18,8)	13 (59,1)	<0,001
Oxígeno a las 36 semanas de EPM	2 (2,9)	4 (18,2)	0,012

* registrados entre los 60 y 120 minutos de vida.

Los valores se expresan en media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-percentil 75] o número (%).

Abreviaciones. Dte: grosor del diafragma al final de la espiración; Dti: grosor del diafragma al final de la inspiración; EPM; Edad postmenstrual; FAD: Fracción de acortamiento diafragmática; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; lpm: latidos por minuto; MAP; Presión media en la vía aérea; min: minutos; Pt-EP: Puntuación en la ecografía pulmonar; Pt-RxT: Puntuación en la radiografía de tórax; rpm: respiraciones por minuto; SaFi: cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno; VNI: Ventilación no invasiva.

1.2 Factores predictores de la administración de surfactante (cohorte de derivación)

Se administró surfactante a 23 pacientes (24,5%) con una mediana de tiempo de 6 horas de vida [p25-p75: 2,5-24] y solo en 6 casos antes de las dos horas de vida (26,1%). Los pacientes que precisaron de la administración de surfactante presentaron de forma significativa menor EG, menor SaFi y una mayor puntuación de Silverman, Pt-EP y Pt-RxT (Tablas 10 y 11). El acuerdo interobservador fue bueno tanto para la Pt-EP (kappa=0,85) como para la Pt-RxT (kappa=0,83). Los valores obtenidos de Dti se correlacionaron de forma significativa con la EG (rho=0,34; p=0,012) y el peso al nacimiento (rho=0,33; p=0,014), pero no se encontró correlación entre la FAD y la EG, la puntuación de Silverman, Pt-EP ni Pt-RxT. También hallamos una correlación positiva significativa entre Pt-EP y la MAP (rho=0,33, p=0,001), la puntuación de Silverman (rho=0,41, p<0,001) y la Pt-RxT (rho=0,55, p<0,001). La SaFi se correlacionó mejor con la Pt-EP (rho=0,70, p<0,001) que con la Pt-RxT (rho=0,47, p<0,001).

Los mejores predictores para la administración de surfactante fueron la Pt-EP con un punto de corte >8 y la SaFi con un punto de corte <370, ambos con AUC >0,90 tal y como se describe en la Tabla 12.

Tabla 12. Precisión diagnóstica de los mejores predictores de la administración de surfactante.

Parámetro	Punto de corte	AUC (IC95%)	Se (IC95%)	Sp (IC95%)	PPV (IC95%)	NPV (IC95%)	LR+	LR-
Pt-EP	>8	0,95 (0,90-0,99)	87% (68-95)	83% (73-90)	63% (46-77)	95% (87-98)	5,2	0,16
SaFi	<370	0,91 (0,84-0,99)	78% (58-90)	94% (86-98)	82% (1-93)	93% (85-97)	14,0	0,23

Seis pacientes con FiO₂ <0,25 a los 60-120 minutos de vida recibieron surfactante y doce pacientes con una Pt-EP >8 no recibieron nunca surfactante ya que nunca precisaron una FiO₂ >0,3.

En la Figura 24 podemos observar la relación entre la Pt-EP (A1) y la SaFi (A2) entre los 60 y 120 minutos de vida y la predicción de la probabilidad de administración de surfactante.

Se halló una correlación significativa entre la Pt-EP y la Pt-EP modificada ($\rho=0,97$; $p<0,001$). La OR para predecir la necesidad de surfactante de la Pt-EP modificada fue de 1,57 (IC95% 1,17-2,12), $p=0,003$ con un AUC=0,92 (IC95% 0,86-0,98), $p<0,001$ y un punto de corte >4 (Se 87% (IC95% 68-95), Sp 76% (IC95% 65-84), VPP 54% (IC95% 38-69), VPN 95% (IC95% 86-98), LR+ 3,6; LR- 0,17).

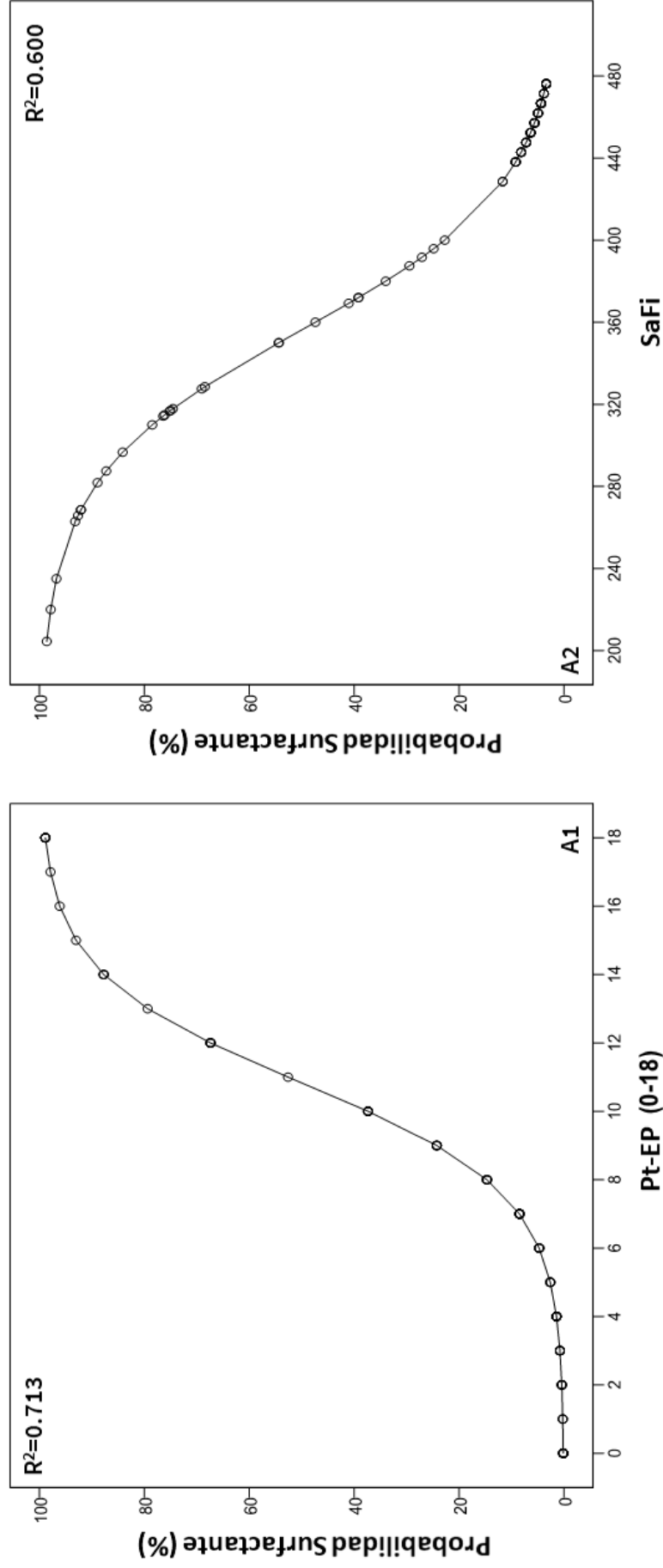
La Pt-RxT presentó un AUC=0,81 (IC95% 0,71-0,91), $p<0,001$ con un punto de corte >3 (Se 56% (IC95% 37-74), Sp 87% (IC95% 78-93), VPP 59% (IC95% 39-77), VPN 86% (IC95% 76-92), LR+ 4,5 y un LR- 0,50). La puntuación de Silverman con un AUC=0,75 (IC95% 0,63-0,86); $p<0,001$; la EG con un AUC=0,62 (IC95% 0,47-0,77), $p=0,082$ y la FAD con un AUC=0,60 (IC95% 0,43-0,76), $p=0,239$ no fueron buenos predictores de la necesidad de administración de surfactante.

1.3 Desarrollo del modelo predictivo en la cohorte de derivación

Los modelos predictivos para la administración de surfactante después de haber realizado la regresión por pasos hacia atrás se representan en la Tabla 13. La precisión del mejor modelo máximo mostró un AUC=0,98 (IC95% 0,95-1,00), $p<0,001$ y un $R^2=0,823$; p-valor de Hosmer-Lemeshow=0,992. El modelo final obtenido después de la regresión por pasos incluyó dos variables: SaFi y Pt-EP y mostró un AUC=0,97 (IC95% 0,93-1,00), $p<0,001$ y un $R^2=0,783$; p-valor de Hosmer-Lemeshow=0,501.

La ecuación de regresión para la predicción de la administración de surfactante fue: $1,063+(0,559 * Pt-EP) - (0,19*SaFi)$. El modelo predictivo incluyendo la Pt-EP modificada y la SaFi mostró un $R^2=0,700$, $p<0,001$, p-valor de Hosmer-Lemeshow=0,032.

Figura 24. Representación gráfica de la relación entre la Pt-EP (A1) y la SaFi (A2) y la probabilidad de administración de surfactante. Pt-EP OR=1,86 (IC95% 1,40-2,47), p<0,001 y SaFi OR=0,97 (IC95% 0,96-0,98), p<0,001.



Abreviaciones. IC: intervalo de confianza; Pt-EP: puntuación de la ecografía pulmonar; OR: Odds ratio; R^2 : coeficiente de Nagelkerke; SaFi: cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno.

Tabla 13. Modelos predictivos para la administración de surfactante en RNMP con SDR y estabilizados con CPAP.

Modelo máximo (R ² =0,823) *			Modelo 1 (R ² =0,807) *			Modelo final (R ² =0,783) *		
Variables	OR (IC95%)	p valor	Variables	OR (IC95%)	p valor	Variables	OR (IC95%)	p valor
Pt-EP	1,85 (1,22-2,82)	0,004	Pt-EP	1,68 (1,19-2,39)	0,003	Pt-EP	1,75 (1,25-2,45)	0,001
SaFi	0,97 (0,95-0,99)	0,012	SaFi	0,98 (0,97-0,99)	0,011	SaFi	0,98 (0,97-0,99)	0,006
Pt-RxT	1,94 (0,89-4,23)	0,096	Pt-RxT	1,95 (0,87-4,36)	0,105			
Puntuación de Silverman	0,61 (0,30-1,23)	0,170						
Edad gestacional	1,08 (0,73-1,59)	0,693						

*p valor <0,001 según resultado de la prueba de verosimilitud.

Abreviaciones. CI: intervalo de confianza; OR: Odds ratio; Pt-EP: Puntuación de la ecografía pulmonar; Pt-RxT: Puntuación de la radiografía de tórax; R²: coeficiente de Nagelkerke; RNMP: Recién nacido muy prematuro; SaFi: cociente entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; SDR: síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

1.4 Precisión del modelo predictivo (cohorte de validación)

Los coeficientes obtenidos en el modelo final que incluyeron Pt-EP y SaFi en la cohorte de derivación se utilizaron para determinar la precisión del modelo predictivo en la cohorte de validación. Para este propósito desarrollamos una calculadora de riesgo on-line disponible en la siguiente dirección de internet:

<https://1drv.ms/x/s!Arjkl83HIXSngP8TWh8O6oi6Ztdw3w?e=gNCMxP>).

Esta calculadora devuelve el mensaje “sí” o “no” basándose en la predicción de administración de surfactante con un punto de corte en la probabilidad >20% (punto de corte obtenido de forma manual buscando una sensibilidad y especificidad superiores al 80%).

Las características demográficas y la evolución de la cohorte de derivación y de la de validación se detallan en la Tabla 14. Ambas cohortes fueron similares excepto por los valores de SaFi al ingreso, siendo los valores significativamente inferiores en la cohorte de validación que en la de derivación.

La predicción en base al resultado obtenido en la calculadora mostró un alto poder de precisión con un AUC=0,95 (IC95% 0,85-0,99), $p<0,001$. La precisión diagnóstica de ambos modelos se muestra en la Tabla 15. Teniendo en cuenta los índices de probabilidad obtenidos en el modelo, si aplicáramos el modelo en una cohorte de RNMP con un riesgo *a priori* de necesidad de administración de surfactante del 30%, la probabilidad post-prueba aumentaría al 93,5% en caso de que la calculadora devolviera el resultado “sí” y disminuiría al 2,9% en caso de que el resultado fuera un “no”. Si se hubiera aplicado nuestro modelo a toda la cohorte de RNMP con SDR, 26 pacientes (70,2%) habrían recibido surfactante en las dos primeras horas de vida.

Tabla 14. Características al ingreso y evolución respiratoria en la cohorte de derivación y en la de validación.

	Derivación (n=94)	Validación (n=50)	p-valor
Edad gestacional (semanas)	29,0 [26,9-30,6]	28,6 [27,1-31,0]	0,999
Peso al nacer (gramos)	1125 [860-1359]	1100 [875-1418]	0,981
Sexo masculino	43 (45,7)	26 (52,0)	0,589
Corticoides prenatales (≥ 2 dosis)	80 (85,1)	48 (96,0)	0,089
Cesárea	65 (69,1)	30 (60,0)	0,358
PEG	12 (12,8)	14 (28,0)	0,042
Oligoamnios	6 (6,4)	5 (10,0)	0,654
Gestación múltiple	30 (31,9)	15 (30,0)	0,962
Puntuación de Apgar (5 min)	9 [8-10]	9 [8-9]	0,884
Corioamnionitis histológica	38 (40,4)	24 (48,0)	0,486
SaFi al ingreso	416 \pm 72	366 \pm 79	<0,001
Administración de surfactante	23 (24,5)	14 (28,0)	0,794
Método LISA	18 (78,3)	10 (71,4)	0,922
Ventilación mecánica	15 (16,0)	11 (22,0)	0,503
Oxígeno a los 28 días	26 (27,7)	23 (46,0)	0,043
Oxígeno a las 36 semanas EPM	6 (6,4)	10 (20,0)	0,028

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar, mediana [percentil 25-percentil 75] o número (%).

Abreviaciones. EPM: Edad postmenstrual; min, minutos; LISA: administración menos invasiva de surfactante; PEG: Pequeño para la edad gestacional; SaFi: cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno.

Tabla 15. Precisión diagnóstica del modelo predictivo para la administración de surfactante en la cohorte de derivación y en la de validación.

	Administración de surfactante	
	Derivación (n=94)	Validación (n=50)
AUC (IC95%)	0,97 (0,93-1,00)	0,95 (0,85-0,99)
Eficiencia, %	91	96
Sensibilidad, % (IC95%)	96 (79-99)	93 (69-99)
Especificidad, % (IC95%)	90 (83-96)	97 (86-99)
Valor predictivo positivo, % (IC95%)	76 (61-89)	93 (65-99)
Valor predictivo negativo, % (IC95%)	98 (90-99)	97 (69-99)
LR positivo	9,7	33,4
LR negativo	0,048	0,074

Abreviaciones. AUC: Área bajo la curva; IC: Intervalo de confianza; LR: Razón de verosimilitud.

SEGUNDO ARTÍCULO

Aldecoa-Bilbao V, Velilla M, Teresa-Palacio M, Balcells-Esponera C,
Herranz Barbero A, Sin-Soler M, Iriando Sanz M, Salvia Roigés MD.

*Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors
in very preterm infants.*

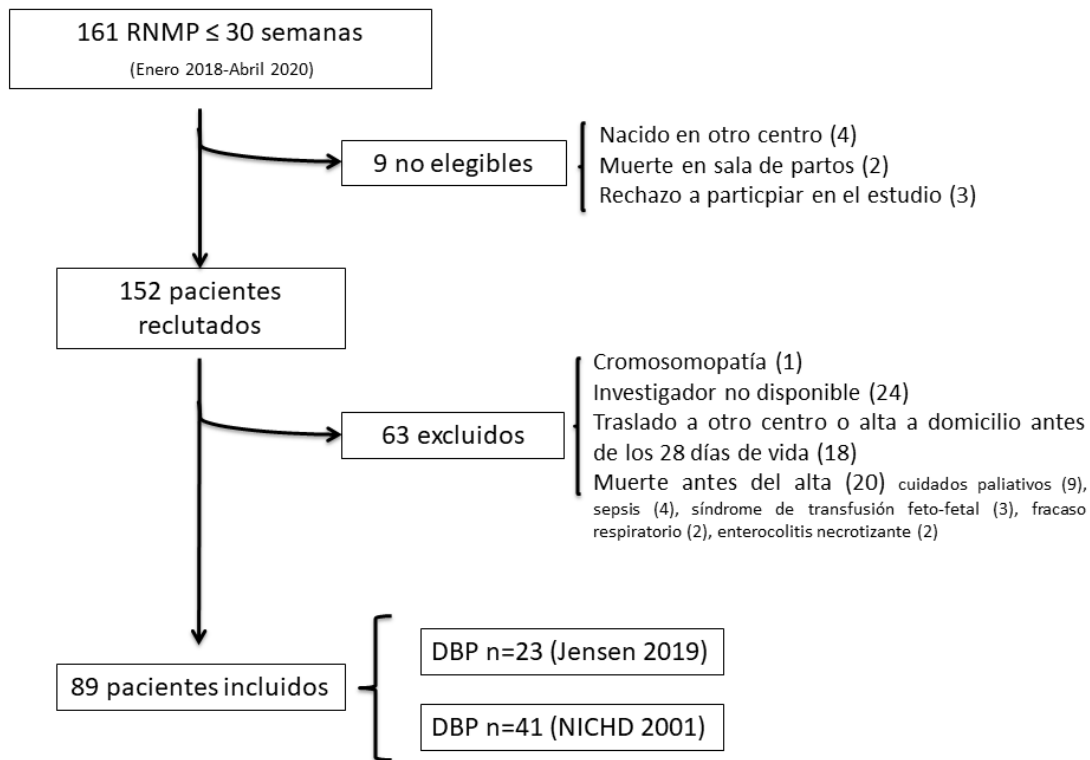
Neonatology. 2021. Aug 13:1-9 doi:10.1159/000517585.

Factor de impacto 2020 (JCR SCIE) = 4,035 Q1

2.1 Características clínicas al ingreso y evolución respiratoria

Durante el periodo de estudio nacieron 161 RNMP con una EG entre 23,0 y 30,6 semanas, de los cuales 152 fueron elegibles para el estudio; la figura 25 muestra el diagrama de flujo de la población de estudio. Veinte pacientes fallecieron antes de las 36 semanas de EPM con una mediana de 6 días de vida.

Figura 25. Diagrama de flujo de la población de estudio.



Abreviaciones. DBP: Displasia broncopulmonar; EPM: Edad postmenstrual; RNMP: Recién nacido muy prematuro.

Finalmente 89 RNMP con una mediana de EG de 28,1 [26,7-29,8] semanas fueron estudiados. Se diagnosticó de DBP a 41 de ellos en base a la definición del NICHD de 2001¹⁰⁷ (18 DBP leve y 23 DBP moderada) y a 23 de DBP en base a la definición de Jensen de 2019¹⁰⁹ (todos de grado I). Veintiséis pacientes (29,1%) necesitaron VM durante su

ingreso y 10 fueron dados de alta con oxigenoterapia domiciliaria (cánulas nasales con flujo <0,5 Lpm). Tal y como podemos observar en la Tabla 16, los pacientes que evolucionaron a DBP fueron más inmaduros y enfermos, necesitando con mayor frecuencia la administración de surfactante y tratamiento médico para un hs-DAP.

La mediana de días de tratamiento médico en caso de hs-DAP fue de 7 días [5-14], sin hallar diferencias entre los pacientes que evolucionaron a DBP y los que no. Los pacientes con DBP presentaron de forma significativa mayores Pt-EP, menores valores de SaFi en cada punto temporal y presentaron una mayor estancia media. No encontramos diferencias en la mayoría de las variables estudiadas en función de la evolución a DBP o no excepto para el sexo masculino y los días de VM al utilizar la definición de DBP de Jensen 2019.

2.2 Características ecográficas de los pacientes con DBP

La media de Pt-EP fue significativamente mayor en los pacientes con DBP a los 7 y a los 28 días de vida (Fig. 26). Encontramos una correlación positiva significativa entre la Pt-EP y la SaFi ($\rho=0,619$, $p<0,001$), los días totales de oxígeno ($\rho=0,640$, $p<0,001$) y la MAP ($\rho=0,375$, $p=0,004$) pero no con los días totales de VM ($\rho=0,374$, $p=0,060$). Los pacientes que precisaron VM durante la primera semana de vida, presentaron mayores Pt-EP (mediana de 6 en los no-VM y 9,5 en los sí-VM, $p<0,001$) a los 7 días de vida, así como a los 28 días de vida (mediana de 4 en los no-VM y 6 en los sí-VM, $p=0,002$).

Las anomalías en la línea pleural (engrosada, borrosa o difuminada, irregular o fragmentada) y la presencia de consolidaciones (subpleurales y/o focales) a los 7 y a los 28 días de vida también fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que evolucionaron a DBP (Tabla 17). Todos los pacientes en VM el día de la realización de la ecografía pulmonar (9 pacientes a los 7 días y 1 a los 28 días de vida) presentaron alguna consolidación.

En la Figura 27 se muestran algunas características ecográficas de los pacientes con DBP.

Tabla 16. Características demográficas al ingreso y evolución respiratoria de la población estudiada en función de la evolución a DBP.

	DBP (NICHD 2001)			DBP (Jensen 2019)		
	No (n=48)	Sí (n=41)	p valor	No (n=66)	Sí (n=23)	p valor
Edad gestacional (semanas)	29,0±1,4	26,8±1,8	<0,001	28,4±1,7	26,7±2,2	<0,001
Peso al nacer (gramos)	1163±314	853±252	<0,001	1077±320	856±284	<0,001
Sexo masculino	20 (41,7)	22 (53,7)	0,259	27 (40,9)	15 (65,2)	0,044
Corticoides prenatales (≥2 dosis)	41 (85,4)	38 (92,7)	0,279	57 (86,4)	22 (95,7)	0,224
Cesárea	29 (60,4)	23 (56,1)	0,680	42 (63,6)	10 (43,5)	0,091
PEG	11 (22,9)	11 (26,8)	0,670	15 (22,7)	7 (30,4)	0,461
Gestación múltiple	12 (25,0)	8 (19,5)	0,536	14 (21,2)	6 (26,1)	0,630
Oligoamnios	7 (14,6)	9 (22,0)	0,367	10 (15,2)	6 (26,1)	0,240
Corioamnionitis histológica	20 (41,7)	25 (61,0)	0,069	31 (47,0)	14 (60,9)	0,251
Puntuación de Apgar (5 minutos)	9 [8-10]	8 [7-9]	0,002	9 [8-10]	9 [7-9]	0,095
Puntuación de CRIB-I	1 [1-3]	4 [2-7]	0,001	2 [1-4]	4 [2-7]	0,024
Puntuación de CRIB-II	6,5 [4-9]	10 [9-13]	<0,001	8 [5-10]	12 [9-13]	0,001
Intubación en sala de partos	2 (4,2)	10 (24,4)	0,005	5 (7,6)	7 (30,4)	0,006
Temperatura al ingreso (°C)	36,9±0,7	36,7±0,7	0,215	36,9±0,7	36,7±0,8	0,348
pH	7,26±0,1	7,25±0,1	0,913	7,25±0,1	7,29±0,1	0,085
pCO ₂	47±12	51±16	0,155	48±12	51±19	0,467
Hemoglobina (g/L)	16,4±2,3	14,9±2,2	0,003	16,2±2,2	14,5±2,3	0,002
Pt-RxT	1 [0-2]	4 [2-5]	<0,001	2 [0-3,3]	4 [3-5]	<0,001
Pt-EP	5 [2-9]	8,5 [6-14]	0,004	6 [3-12]	9 [7-12]	0,002

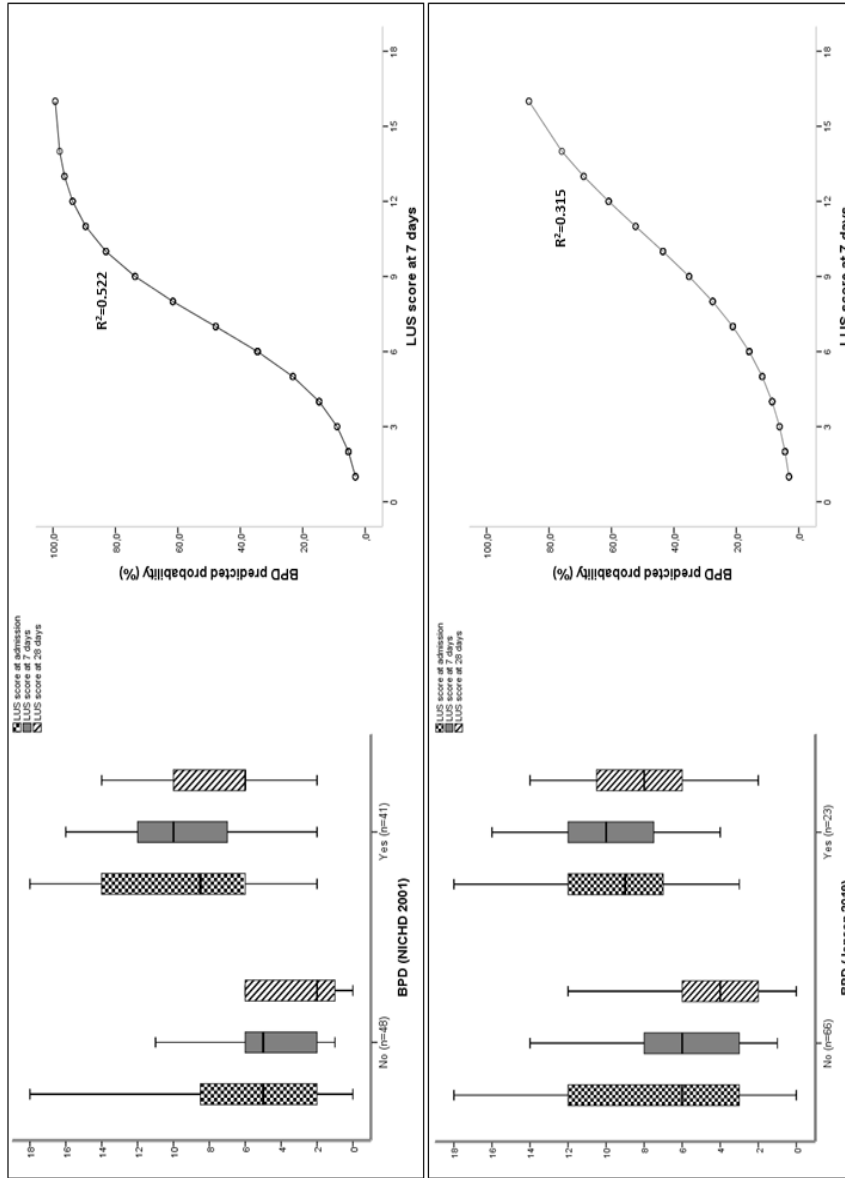
Tabla 16. Características demográficas al ingreso y evolución respiratoria de la población estudiada en función de la evolución a DBP.
Continuación

	DBP (NICHD 2001)			DBP (Jensen 2019)		
	No (n=48)	Sí (n=41)	p valor	No (n=66)	Sí (n=23)	p valor
SaFi	430±74	362±86	<0,001	419±74	340±95	<0,001
Administración de surfactante	8 (16,7)	27 (65,9)	<0,001	17 (25,8)	18 (78,3)	<0,001
Técnica LISA	5 (71,4)	14 (51,9)	0,353	11 (68,8)	8 (44,4)	0,154
Surfactante (horas)	7,5 [1,3-22,8]	3,0 [1,0-5,0]	0,621	3,0 [0,6-14]	3,3 [1,8-9,1]	0,869
Tratamiento médico hs-DAP	0 (0,0)	9 (34,6)	0,020	2 (8,3)	7 (50,0)	0,004
VM	4 (8,3)	22 (53,7)	<0,001	8 (12,1)	18 (78,3)	<0,001
VM a los 7 días de vida	0 (0,0)	9 (22,0)	<0,001	0 (0,0)	9 (39,1)	<0,001
Corticoides postnatales	0 (0,0)	7 (17,1)	0,003	0 (0,0)	7 (30,4)	<0,001
Neumonía asociada a VM	0 (0,0)	6 (14,6)	0,006	0 (0,0)	6 (26,1)	<0,001
Sepsis tardía	1 (2,1)	14 (34,1)	<0,001	4 (6,1)	11 (47,8)	<0,001
Días de VM	2 [1,3-2,8]	5 [2-17,8]	0,100	2,5 [1,3-3,8]	6,5 [2-21,8]	0,036
Días de VNI	3 [2-6]	28 [11,3-37,8]	<0,001	5 [2-12]	29,5 [20-44]	<0,001
Cáida de z-score de peso (36s EPM)	0,9±0,8	1,0±0,9	0,585	0,9±0,8	1,2±1,0	0,171
EPM al alta	35,9±1,7	37,9±2,1	<0,001	36,2±1,8	38,7±2,3	<0,001

Los valores se expresan en media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-percentil 75] o número (%).

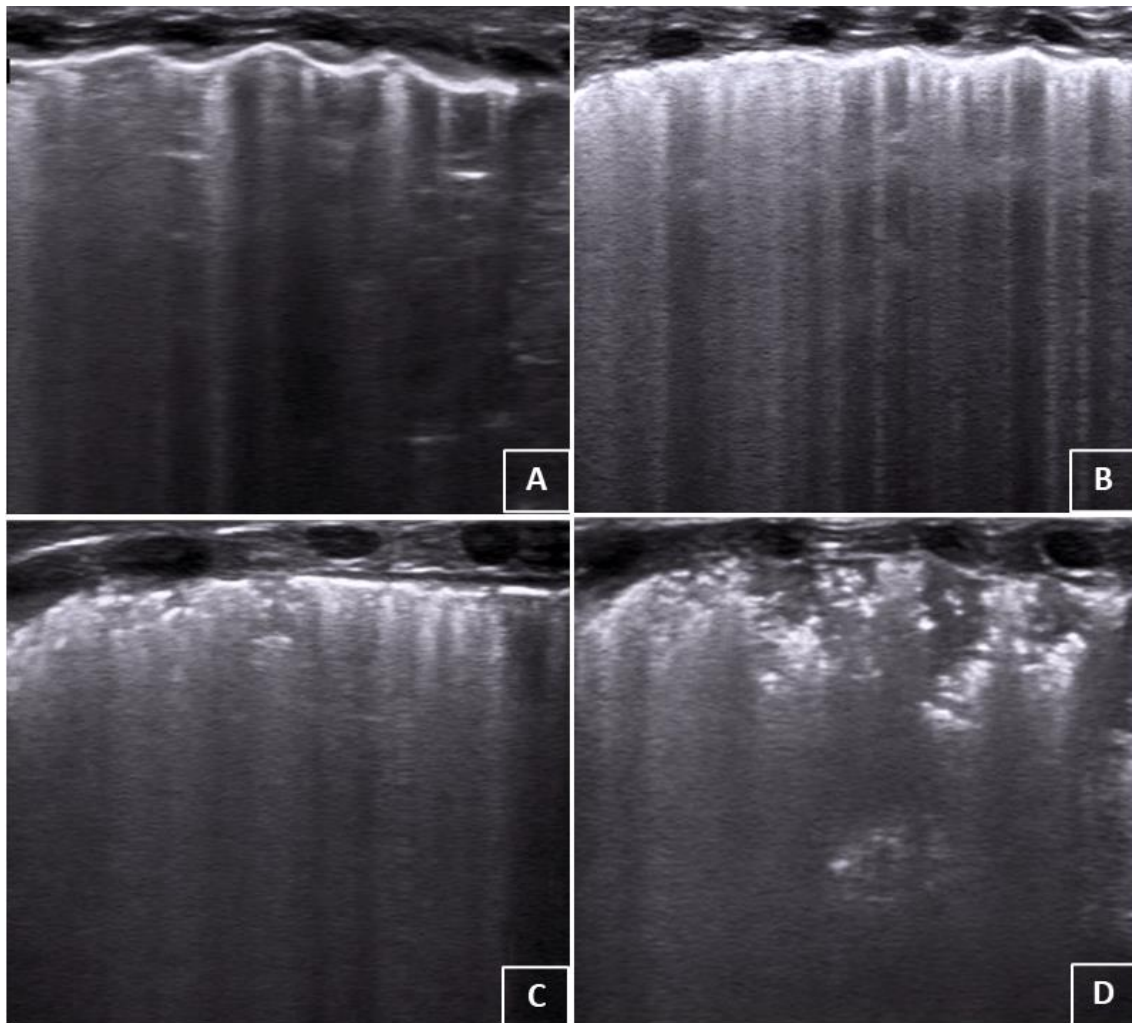
Abreviaciones. DBP: Displasia broncopulmonar; CRIB: Clinical risk index for babies; EPM: Edad postmenstrual; hs-DAP: Persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo; LISA: Administración menos invasiva de surfactante; PEG: Pequeño para la edad gestacional; Pt-EP: Puntuación en la ecografía pulmonar; Pt-RxT: Puntuación en la radiografía de tórax; SaFi: cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno; VM: Ventilación mecánica; VNI: Ventilación no invasiva.

Figura 26. Puntuación de la ecografía pulmonar al ingreso, a los 7 y 28 días en función de la evolución de la evolución a DBP y asociaciones entre la puntuación de la ecografía pulmonar a los 7 días y la probabilidad de predicción de DBP según ambas clasificaciones (NICHHD 2001 y Jensen 2019).



Abreviaciones. BPD: Displasia broncopulmonar; LUS score: puntuación de la ecografía pulmonar; R^2 : coeficiente de determinación.

Figura 27. Características ecográficas de los RNMP que evolucionaron a DBP.



(A) Línea pleural irregular y engrosada con pequeños nódulos subpleurales. (B) Línea pleural engrosada y borrosa con múltiples líneas B. (C) Línea pleural fragmentada con líneas B confluentes y consolidaciones subpleurales. (D) Línea pleural fragmentada o desgarrada con consolidación focal con broncograma aéreo y líneas B confluentes subyacentes. Abreviaciones. DBP: Displasia broncopulmonar; RNMP: Recién nacido muy prematuro. Imágenes propias.

Tabla 17. Características ecográficas, Pt-EP y SaFi a los 7 y 28 días.

A los 7 días (n=72)	DBP (NICHD 2001)			DBP (Jensen 2019)		
	No	Sí	p valor	No	Sí	p valor
Pt-EP	5 [2-6]	10 [7-12]	<0,001	6 [3-8]	10 [7-12]	0,002
SaFi	450±31	384±76	<0,001	436±45	370±85	<0,001
Línea pleural engrosada	17 (48,6)	33 (86,5)	<0,001	30 (57,7)	20 (100)	<0,001
Línea pleural irregular	14 (40,0)	31 (83,8)	<0,001	27 (51,9)	18 (90,0)	0,003
Línea pleural borrosa	16 (45,7)	32 (86,5)	<0,001	28 (53,8)	20 (100)	<0,001
Línea pleural fragmentada	4 (11,4)	21 (56,8)	0,056	11 (21,2)	15 (75,0)	<0,001
Presencia de consolidaciones	5 (14,3)	21 (56,8)	<0,001	11 (21,2)	15 (75,0)	<0,001
Subpleurales	4 (11,4)	21 (56,8)	<0,001	10 (19,2)	15 (75,0)	<0,001
Focales con broncograma	1 (2,9)	6 (16,2)	0,056	3 (5,8)	4 (20,0)	0,068
A los 28 días de vida (n=89)	No	Sí	p valor	No	Sí	p valor
Pt-EP	2 [1-6]	6 [6-10]	<0,001	4 [2-6]	8 [6-11]	<0,001
SaFi	453±16	351±66	<0,001	435±43	323±65	<0,001
Línea pleural engrosada	13 (27,1)	34 (82,9)	<0,001	24 (36,4)	23 (100)	<0,001
Línea pleural irregular	30 (62,5)	34 (82,9)	0,063	44 (66,7)	19 (82,6)	0,148
Línea pleural borrosa	13 (27,1)	34 (82,9)	<0,001	26 (39,4)	21 (91,3)	<0,001
Línea pleural fragmentada	8 (16,7)	24 (58,4)	<0,001	16 (24,2)	16 (69,6)	<0,001
Presencia de consolidaciones	6 (12,5)	22 (53,7)	<0,001	12 (18,2)	16 (69,6)	<0,001
Subpleurales	6 (12,5)	19 (46,3)	<0,001	13 (19,7)	12 (52,2)	<0,001
Focales con broncograma	0 (0,0)	7 (17,1)	0,003	0 (0,0)	7 (30,4)	<0,001

Los valores se expresan como media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-percentil 75] o número (%).

Abreviaciones. DBP: Displasia broncopulmonar; Pt-EP: Puntuación de la ecografía pulmonar; SaFi: Cociente entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.

2.3 Factores predictores de DBP

Los factores predictores de DBP se muestran en la Tabla 18. La Pt-EP a los 7 días mostró un AUC=0,87 (IC95% 0,79-0,94), $p < 0,001$ para predecir DBP en base a la definición de NICHD 2001 con un punto de corte ≥ 8 , Se 70% (IC95% 55-80), Sp 91% (IC95% 79-96), PPV 89% (IC95% 74-95), NPV 74% (IC95% 61-84), LR+ 7,58 y un LR- 0,342. La Pt-EP a los 7 días para predecir DBP en base a la definición de Jensen 2019, mostró un AUC=0,80 (IC95% 0,70-0,90), $p < 0,001$ con un punto de corte ≥ 9 , Se 65% (IC95% 45-81), Sp 82% (IC95% 71-89), VPP 56% (IC95% 37-72), VPN 87% (IC95% 77-93), LR+ 3,59 y un LR- 0,425.

Después de ajustar por EG y VM, la Pt-EP a los 7 días de vida se mostró como predictor independiente de DBP según NICHD 2001 con una OR=1,52 (IC95% 1,19-1,94), $p = 0,001$ y también según la definición de Jensen 2019 con una OR=1,27 (IC95% 1,02-1,59), $p = 0,035$.

Un modelo de regresión incluyendo las variables Pt-EP a los 7 días de vida, VM más de 5 días y oxigenoterapia más de 7 días, fue capaz de predecir la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM después de la primera semana de vida con un $R^2 = 0,655$, p valor de Hosmer-Lemeshow=0,944, un AUC=0,90 (IC95% 0,84-0,97), $p < 0,001$ y una Se 52% (IC95% 33-71), Sp 98% (IC95% 92-100), VPP 92% (IC95% 67-99), VPN 86% (IC95% 76-92), LR+ 34,3 y un LR- 0,486.

Tabla 18. Predictores de DBP en la primera semana de vida.

Variables	DBP (NICHD 2001)		DBP (Jensen 2019)	
	OR (IC95%)	p valor	OR (IC95%)	p valor
Edad gestacional	0,47 (0,34 – 0,65)	<0,001	0,63 (0,47 – 0,83)	0,001
Sexo masculino	1,62 (0,70 – 3,76)	0,260	2,71 (1,01 – 7,28)	0,048
Intubación en sala de partos	7,42 (1,52 – 36,2)	0,013	5,34 (1,50 – 19,1)	0,010
Hb (g/dL) al ingreso	0,74 (0,60 – 0,91)	0,005	0,69 (0,53 – 0,89)	0,005
Administración de surfactante	9,64 (3,56 – 26,1)	<0,001	10,28 (3,34 – 32,25)	<0,001
VM (días)	2,19 (1,26 – 3,79)	0,050	1,95 (1,32 – 2,88)	0,001
Tratamiento hs-DAP	ND	ND	11,00 (7,58 – 65,7)	0,009
Pt-RxT al ingreso	2,07 (1,51 – 2,84)	<0,001	1,56 (1,21 – 2,04)	0,001
Pt-EP al ingreso	1,14 (1,04 – 1,25)	0,004	1,11 (1,01 – 1,23)	0,032
Pt-EP a los 7 días de vida	1,75 (1,39 – 2,20)	<0,001	1,42 (1,19 – 1,69)	<0,001
Presencia de consolidaciones en la EP de los 7 días de vida	7,88 (2,50 – 24,8)	<0,001	11,18 (3,33 – 37,6)	<0,001
Pt-EP a los 28 días de vida	1,95 (1,47 – 2,58)	<0,001	1,53 (1,25 – 1,86)	<0,001
Presencia de consolidaciones en la EP de los 28 días de vida	8,11 (2,83 – 23,2)	<0,001	10,3 (3,47 – 30,5)	<0,001

Abreviaciones. DBP: Displasia broncopulmonar; EP: Ecografía pulmonar; IC: Intervalo de confianza; Hb: Hemoglobina; hs-DAP: Persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo; ND: No disponible; OR: Odds ratio; Pt-EP: Puntuación de la ecografía pulmonar; Pt-RxT: Puntuación de la radiografía de tórax; VM: Ventilación mecánica.

Discusión

La predicción de la evolución respiratoria del RNMP es compleja, ya que existen diferentes trayectorias condicionadas principalmente por la EG. No obstante, algunos de los determinantes de la evolución a largo plazo van a depender de las estrategias adoptadas durante la transición de la vida fetal a la postnatal, del soporte respiratorio inicial y del tratamiento del SDR, del soporte nutricional, y del manejo de las múltiples complicaciones que va a presentar el prematuro extremo durante las primeras semanas de vida.

La EP ha demostrado ser útil para el diagnóstico y manejo de la patología respiratoria del recién nacido, siendo una herramienta imprescindible hoy en día en una unidad neonatal^{278,326-328}. Los estudios planteados en esta tesis se centran en la utilidad de la EP en el RNMP, valorando su capacidad para predecir la necesidad de tratamiento con surfactante, así como para identificar de forma precoz, aquellos pacientes con mayor riesgo de evolución a DBP, de una manera rápidamente trasladable a la práctica clínica.

1- Predicción de la necesidad de administración de surfactante

La precisión de la predicción de la Pt-EP para el tratamiento con surfactante hallada en nuestro estudio es consistente con los resultados de las publicaciones previas^{40,275,276}. A pesar de no utilizar una sonda lineal tipo palo de hockey, y de aplicar alguna variación en la técnica ecográfica, encontramos un punto de corte similar de la Pt-EP >8 para el tratamiento con surfactante y casi la misma precisión diagnóstica que en el estudio de De Martino et al.²⁷⁵. Al mismo tiempo, se propuso evaluar la precisión de una Pt-EP modificada, incluyendo solo 4 áreas o regiones (anterior y lateral de cada hemitórax), pretendiendo simplificar y acortar la duración del procedimiento, hallando también una buena precisión diagnóstica con un punto de corte >4 para el tratamiento con surfactante. El no haber incluido en nuestro sistema de Pt-EP la región anterior-superior y anterior-inferior se explica por la limitación del tamaño de la huella de la sonda lineal disponible en nuestra unidad (4 cm), que en los prematuros más inmaduros, ocupa todo el espacio anterior del tórax. A la práctica, en los prematuros menores de 800 gramos, un único plano longitudinal anterior permite evaluar el campo superior e inferior a la vez.

Los estudios que han evaluado los factores de riesgo asociados a un fracaso de CPAP o de LISA, definido como la necesidad de VM en las siguientes 72 horas, encontraron como principales determinantes la menor EG y la mayor necesidad de FiO_2 , asociándose a un mayor riesgo de muerte y DBP y de HIV grave en los prematuros menores de 28 semanas^{80,329,330}. Previo a la administración de surfactante por técnica LISA, es importante explorar el área situada en la línea axilar posterior en busca de consolidaciones dado que podrían condicionar el fracaso del procedimiento³³¹. En caso de hallar áreas de consolidación situadas en la zona de la línea axilar anterior y/o posterior será necesario optimizar el reclutamiento pulmonar, aumentando la PEEP, o incluso considerar la intubación en los prematuros más inmaduros o con patología acompañante. En este subgrupo de pacientes y a pesar del tratamiento con surfactante a las dosis recomendadas y de la administración previa de cafeína para optimizar la dinámica respiratoria, el surfactante administrado mediante LISA no alcanzará las áreas colapsadas del pulmón, condicionando un mayor riesgo de fracaso respiratorio posterior.

La RxT en nuestro estudio mostró una buena precisión para la administración de surfactante, pero con menor sensibilidad y valores predictivos en comparación con la Pt-EP, hallazgo que también fue reportado en el estudio de Perri et al.⁴⁰. Aunque la RxT es útil para el diagnóstico del SDR y permite detectar de forma evidente la sobredistensión pulmonar y la respuesta al tratamiento con surfactante, consume mayor tiempo que la EP, y tiene la desventaja clara de la radiación ionizante. Además, a diferencia de la EP, que se hizo a ciegas de los clínicos, la RxT se utilizó en la práctica clínica junto con las necesidades de oxígeno, a la hora de indicar la administración de surfactante, lo que podría haber sobrestimado su precisión diagnóstica.

La buena precisión de la SaFi encontrada en nuestro estudio no es sorprendente ya que la FiO_2 es el principal factor para la administración de surfactante y un buen predictor de fracaso de CPAP³²⁹. La SaFi es un marcador no invasivo fiable para la valoración de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en niños con SDR agudo³³², pero hay poca evidencia de su utilidad en neonatos, aunque puede ser un indicador más fiable que la FiO_2 por si sola en el paciente prematuro sometido a un rango variable de saturación objetivo. Este marcador en combinación con la Pt-EP permite identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la administración de surfactante a partir de un umbral más bajo. De hecho, el punto de corte encontrado para

la SaFi en nuestro estudio nos indicaría que un RNMP con una saturación del 92% con una FiO₂ del 0,25 y una Pt-EP superior a 8 ya sería candidato a recibir surfactante.

Otras variables clínicas y perinatales no fueron buenos predictores de la necesidad de tratamiento con surfactante en este estudio. La alta tasa de administración de corticoides prenatales, la evaluación de la puntuación de Silverman en el RNMP con CPAP y la exclusión de los pacientes intubados en sala de partos podría haber influido en estos resultados, y sin embargo estas variables pueden ser muy útiles en otras unidades neonatales, tal y como reporta Nanda et al.³³.

A pesar de que muy pocos estudios han evaluado la función diafragmática en el RNMP con CPAP, las mediciones del grosor del diafragma observadas en nuestro estudio son consistentes con la literatura^{300,302,303}. Se encontró también una correlación positiva significativa entre el grosor diafragmático y los datos antropométricos reportados³⁰⁵, pero no hallamos una asociación entre la FAD y la MAP, la Pt-EP, la SaFi o la necesidad de administración de surfactante. El hecho de que la FAD se evaluara a las dos horas de vida, y no justo antes de la administración de surfactante, podría haber condicionado estos resultados.

La EP es una técnica rápida, dinámica y segura para el RNMP, pero requiere de unas condiciones específicas que garanticen la seguridad y comodidad del paciente. Precisa de un protocolo estandarizado para evitar la infección, la hipotermia y minimizar la duración de la exploración, mediante la grabación en modo vídeo o clip para su posterior revisión fuera de la incubadora. La realización de la EP entre los 60 y 120 minutos de vida, y no justo después del nacimiento, permite una mejor evaluación del patrón pulmonar debido al retraso en el aclaramiento de líquido del pulmón inmaduro del RNMP^{271,282}. En un estudio reciente en 52 RNMP, Badurdeen et al. reportaron una mayor precisión diagnóstica de la Pt-EP para la administración de surfactante al ser evaluada entre las 1 y 3 horas (AUC de 0,86) que entre los 11 y 20 minutos de vida (AUC de 0,78)³³³. La estabilización inicial del RNMP, en el periodo denominado por algunos autores como la hora dorada o “*golden hour*”, incluye la prevención de la hipotermia y de la hipoglucemia, el CPAP precoz y la administración de cafeína, por lo que parece razonable realizar la EP a partir de los 60 minutos de vida¹⁰⁴.

Aunque encontramos un buen acuerdo interobservador para la Pt-EP, al igual que lo reportado en publicaciones previas^{40,217}, la EP y la ED en el RNMP no son exámenes estandarizados en la mayoría de las UCIN. A pesar de una curva de aprendizaje corta, se requiere experiencia para adquirir rápidamente las imágenes en los prematuros extremos e identificar correctamente los signos y patrones característicos. Debemos tener presente que la Pt-EP resulta de utilidad en el SDR neonatal porque se caracteriza por presentar un patrón homogéneo, pero en determinadas circunstancias como en presencia de un neumotórax, no debería considerarse. También debemos reconocer ciertas limitaciones a la hora de medir el grosor del diafragma y la FAD. En primer lugar, existe una limitación técnica por la baja precisión que permiten la mayoría de los equipos al medir distancias inferiores a 1 mm. En segundo lugar, porque no queda claro cuál puede ser la mejor localización anatómica en el RNMP a la hora de realizar la valoración. Y, por último, porque la medición resulta más difícil en el RNMP con distrés y una frecuencia respiratoria elevada, por lo que su reproducibilidad puede ser baja en manos de neonatólogos poco entrenados^{302,334,335}.

La EP permite optimizar el tiempo de administración de surfactante tal y como se evidenció en el estudio ESTER, un proyecto de mejora de calidad tras la implementación de la EP a la hora de decidir la necesidad de administrar surfactante²⁸⁰. Aplicando nuestro modelo predictivo, 26 pacientes (70,2%) de ambas cohortes habrían recibido surfactante antes de las dos horas de vida. No obstante, a pesar de haber administrado de forma precoz el surfactante en el segundo período del estudio ESTER, los autores no encontraron diferencias en la necesidad de una segunda dosis de surfactante, días de oxígeno o DBP al comparar ambos periodos³³⁶.

Otro ensayo clínico reciente publicado por Rodríguez-Fanjul et al, comparando la administración de surfactante en el grupo intervención en base a una Pt-EP >8 versus una FiO₂ superior a 0,3 en el grupo control, tampoco encontró diferencias significativas a medio plazo a pesar de que el surfactante se administró antes de las tres horas de vida en el grupo intervención²⁸¹. El pequeño tamaño muestral del ensayo y la EG media (30 semanas) podrían haber condicionado estos resultados. En cualquier caso, ninguno de los dos estudios mencionados demuestra que el utilizar la EP para guiar la indicación de surfactante con un punto de corte >8 afecte de forma significativa la tasa de administración de surfactante. La principal preocupación, cuando se utiliza sólo un criterio ecográfico para guiar la indicación de administración de surfactante, es el sobretratamiento de aquellos

pacientes que podrían haber sido manejados exclusivamente con VNI. En nuestro estudio, 12 pacientes de la cohorte de derivación presentaron una Pt-EP >8 en las dos primeras horas de vida, pero nunca recibieron surfactante porque nunca alcanzaron el umbral de $FiO_2 > 0,3$. Se desconoce si estos pacientes se habrían beneficiado del tratamiento con surfactante o no.

La principal fortaleza de nuestro primer estudio es el haber construido y validado un modelo predictivo que se ha convertido en una calculadora de riesgo en la web de acceso libre, siendo una manera fácil de integrar clínica y ecografía y transferir rápidamente estos hallazgos a la práctica clínica. A diferencia de los dos estudios que utilizaron la Pt-EP >8 para indicar la administración de surfactante^{280,281}, optamos por integrar Pt-EP y SaFi en el modelo sin incluir ningún punto de corte, dado que categorizar una variable continua puede conducir a la pérdida de información y reducir la validez de las conclusiones derivadas de un único estudio.

Optimizar la atención prenatal, evitar la intubación en sala de partos, la administración de cafeína y de surfactante de forma precoz mediante una técnica mínimamente invasiva en caso de estar indicado, son estrategias probadas para reducir la DBP^{73,337}. Aunque existe una evidencia clara de los beneficios de la administración precoz de surfactante, los estudios incluidos en la revisión Cochrane publicada en 2012, se realizaron en pacientes sometidos a VM, evaluando principalmente desenlaces como muerte y DBP⁶³. Es difícil saber si estos resultados podrían replicarse hoy en día en entornos que proporcionan un alto nivel de cuidados perinatales, aunque es probable que la administración precoz de surfactante en el RNMP con SDR, utilizando técnicas mínimamente invasivas, pueda asociarse a una mejor evolución respiratoria a medio y largo plazo.

2- Predicción de la evolución a DBP.

Las anomalías de la línea pleural, el patrón de líneas B y la presencia de consolidaciones subpleurales fueron los hallazgos principales en la EP, tanto a los 7 como a los 28 días de vida, de los RNMP que desarrollaron DBP. Además, la Pt-EP a los 7 días nos permite predecir la evolución a DBP, independientemente de la definición escogida (NICHD 2001 o Jensen 2019)^{107,109}. Un protocolo de EP adaptado al RNMP con 6 zonas,

incluyendo la línea axilar posterior, se puede realizar de una forma rápida y segura, evitando manipulaciones excesivas de los pacientes más inmaduros o con mayor inestabilidad.

A pesar de una mejora en la atención respiratoria en los últimos años, encontramos que la EG y la VM fueron los principales determinantes de la DBP en el RNMP. Un modelo con tres parámetros, como son la necesidad de VM durante más de 5 días, la necesidad de oxígeno durante más de 7 días y la Pt-EP, evaluados a partir del séptimo día de vida, permite identificar a aquellos pacientes que van a necesitar soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM. Este modelo identifica a los pacientes con alto riesgo de evolución a DBP, aquellos que más se beneficiarían de una intervención precoz destinada a mejorar los resultados respiratorios a corto y largo plazo.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden con los de las publicaciones previas, ya que encontramos que la Pt-EP es un predictor independiente de DBP a los 7 días, con un nivel de precisión similar^{288,289}. Abdelmawla et al. reportaron un valor excelente de AUC para predecir DBP moderada o grave en base a la definición del NICHD 2001, con un punto de corte de Pt-EP ≥ 6 ²⁸⁷. Sin embargo, en su estudio excluyeron a los pacientes con un hs-DAP, siendo éstos los de mayor riesgo de DBP moderada o grave. Existe una asociación clara entre el hs-DAP y la DBP porque ambos desenlaces se dan en los RNMP más inmaduros y ambos pueden condicionar un deterioro respiratorio. En nuestro estudio, los RNMP afectados de un hs-DAP y que recibieron tratamiento médico presentaron mayor evolución a DBP independientemente de la definición utilizada. Pero al ajustar por factores de confusión como son la EG y la VM, la presencia de un hs-DAP tratado perdía significación estadística.

Oulego-Erroz et al. también reportó en su estudio un valor de AUC excelente (AUC=0,94) para predecir DBP moderada o grave según la definición de NICHD 2001, con un punto de corte para la Pt-EP ≥ 8 ²⁹⁰. No obstante, la elevada precisión encontrada en su estudio podría deberse a una mayor correlación de su Pt-EP con los días de VM, y a que incluye campos más posteriores, donde es más frecuente encontrar puntuaciones más elevadas, sobre todo en los pacientes que reciben VM.

La DBP es una enfermedad heterogénea, con unas características ecográficas no específicas y en la que los hallazgos ecográficos deben interpretarse de forma diferente en los pacientes sometidos a VM. En pacientes ventilados y en decúbito supino, la pérdida de

la aireación es más frecuente en las regiones pulmonares llamadas dependientes. En los primeros días de vida, el RNMP se posiciona en decúbito supino debido a la presencia de catéteres umbilicales y al riesgo de HIV. En estos pacientes, las consolidaciones y las líneas B pueden ser hallazgos frecuentes en la EP, y es difícil determinar su verdadero papel en el desarrollo de DBP. Las alteraciones de la línea pleural también fueron más frecuentes en los pacientes que evolucionaron a DBP, probablemente como reflejo de la inflamación de las estructuras pulmonares subyacentes, aunque su relevancia clínica como marcador independiente de DBP es incierta. El explorar los campos pulmonares más posteriores, situando el transductor en la zona paravertebral, puede resultar molesto para el prematuro extremo por la manipulación excesiva para cambiarlo de posición. Por nuestra experiencia, el plano longitudinal situado en la línea axilar posterior, que casi no requiere lateralizar al paciente, identifica correctamente la presencia de consolidaciones y/o el DP. No parece que la exploración de campos más posteriores a la semana de vida ofrezca ventajas significativas a la hora de predecir la DBP, tal y como reporta Alonso-Ojembarrena et al. en un estudio multicéntrico con casi 300 pacientes incluidos³³⁸.

Más recientemente, Liu et al. observaron que el añadir variables clínicas como la EG y la necesidad de VM durante más de 6 días a un modelo con la Pt-EP incrementaba la predicción de DBP, definida según Jensen 2019, con un AUC de 0,86 y usando un protocolo de EP que incluía 10 o 12 áreas o regiones²⁹¹. Nuestros resultados son similares a los suyos con un modelo que incluye VM durante más de 5 días, necesidad de oxígeno durante más de 7 días y la Pt-EP, con un AUC de 0,90. La principal ventaja de nuestro protocolo de estudio de DBP utilizando la Pt-EP, es que es menos extenso, ya que incluye solo 6 áreas o regiones.

Raimondi et al. tras estudiar a 240 prematuros de entre 25 y 33 semanas, describieron la evolución de la Pt-EP desde el ingreso hasta las 36 semanas de EPM. Entre sus resultados destacan que la evolución ecográfica fue dependiente de la EG, se correlacionó de forma significativa con el estado de oxigenación del paciente y que la Pt-EP a los 7 días resultó ser un buen predictor de DBP acorde a la definición de Jensen 2019, con un punto de corte ≥ 10 . El AUC reportada en su estudio fue de 0,82, con una sensibilidad del 68% y una especificidad del 82%, resultados muy similares a los obtenidos en nuestro estudio utilizando el mismo protocolo de estudio de EP (AUC=0,80 con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 82%).

El utilizar la definición de DBP publicada por Jensen et al. en 2019 nos permite identificar a aquellos RNMP más enfermos e inmaduros, excluyendo a los que no precisaron soporte respiratorio a las 36 semanas, pero que sí necesitaron oxígeno durante 28 o más días, y que corresponderían a los clasificados de DBP leve siguiendo la definición del NICHD de 2001. No obstante, estos pacientes presentan una peor oxigenación y una mayor susceptibilidad a la enfermedad pulmonar crónica en la infancia y en la vida adulta³³⁹⁻³⁴¹.

En nuestro estudio, los pacientes con DBP leve según la definición de 2001, también presentaron con mayor frecuencia alteraciones en la EP y valores de SaFi más bajos, tanto a los 7 como a los 28 días. De hecho, la Pt-EP presentó una mejor correlación con la definición de DBP de 2001 ($R^2=0,522$) que tiene en cuenta la dependencia de oxígeno que con la de Jensen 2019 que solo tiene en cuenta el tipo de soporte respiratorio ($R^2=0,315$). Raimondi et al. en su estudio también reportaron una menor capacidad predictiva de la Pt-EP a los 7 días en los prematuros de entre 25 y 27 semanas con un AUC de 0,5. Este resultado es similar al obtenido por Woods et al. tras estudiar la trayectoria ecográfica desde el tercer día hasta las 36 semanas de EPM en 96 prematuros menores de 28 semanas, en el que reportan un AUC de 0,61 para predecir DBP acorde a la definición más reciente del NICHD^{108,342}. Ambos estudios ponen de manifiesto la dificultad de predecir de forma precoz un desenlace tan alejado en el tiempo y en un subgrupo de pacientes con una mayor prevalencia de DBP y de causa multifactorial. Además, en estos pacientes, el punto de corte óptimo de la Pt-EP que permita predecir de forma adecuada la DBP puede estar condicionado por el número y la localización de las áreas exploradas, del tipo de soporte respiratorio que reciben durante la exploración y de las características perinatales (oligohidramnios prolongado, restricción del crecimiento intrauterino, insuficiencia placentaria, infección y/o inflamación intra-amniótica, etc.). No obstante, y a pesar de utilizar un protocolo y un sistema de puntuación distinto al utilizado por otros autores, Woods et al. también encontraron una correlación significativa con la duración de la VM³⁴².

La predicción de DBP es compleja dada la ausencia de una definición estandarizada y de criterios diagnósticos objetivos en los primeros días o semanas de vida, cuando las intervenciones o tratamientos podrían ser más eficaces. La Pt-EP resulta de utilidad a la hora de monitorizar la evolución respiratoria del RNMP, pero también ha demostrado ser útil para predecir la evolución a DBP, tal y como demuestran los estudios publicados hasta la fecha, independientemente de la definición de DBP utilizada. No obstante, la Pt-EP

también tiene sus limitaciones, por lo que precisa de la incorporación de variables clínicas al modelo predictivo, además de la EG, que permitan aumentar su poder de predicción^{291,338,342}.

Una de las principales limitaciones de nuestro segundo estudio es que la población incluida puede no ser representativa al no haber estudiado pacientes con DBP grave, pacientes que además pueden presentar trastornos de la vía aérea y/o hipertensión pulmonar. Tampoco medimos el grosor de la línea pleural ni realizamos la ED durante el seguimiento respiratorio de estos pacientes para medir la FAD. Además, el pequeño tamaño muestral tampoco nos permitió estudiar a determinados subgrupos de pacientes, estratificando en función de la EG, de la necesidad de VM, del diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino, etc.

Los estudios diseñados para evaluar la supervivencia y las principales morbilidades de los prematuros extremos, o para evaluar la efectividad de determinados tratamientos, han utilizado una definición de DBP estandarizada que permitiera comparar resultados entre épocas y entre centros. Esta definición, basada en la necesidad de oxígeno y/o de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM, puede tener limitaciones en la práctica clínica, si no se correlaciona con la evolución respiratoria a largo plazo de una forma significativa para los pacientes y sus familias. Numerosos estudios han evidenciado la asociación entre el neurodesarrollo y la evolución respiratoria en el prematuro extremo, por lo que es de suponer que cualquier intervención que permita reducir la morbilidad respiratoria tendrá un impacto beneficioso sobre el sistema nervioso central de estos pacientes³⁴³⁻³⁴⁵.

El manejo respiratorio del RNMP, tanto en el ingreso como durante la primera semana de vida, puede condicionar su trayectoria respiratoria posterior³⁴⁷. Aunque algunos estudios han demostrado que es posible reducir la incidencia de DBP estandarizando la práctica asistencial y adoptando medidas y tratamientos de eficacia demostrada^{344,346} y a pesar de que se están desarrollando nuevas terapias con resultados prometedores, todavía se desconoce en qué subgrupo de pacientes y en qué momento, pueden resultar más eficaces.

A diferencia de los métodos tradicionales para valorar el parénquima pulmonar y la función diafragmática, la ecografía nos ofrece una información dinámica, siendo una herramienta accesible en la mayoría de los hospitales de nuestro entorno. Sus principales ventajas son la posibilidad de observar en tiempo real los cambios en el patrón de aireación pulmonar y que es inocua tanto para el paciente como para el entorno, evitando la exposición a radiación ionizante. También presenta algunos inconvenientes relacionados con la imposibilidad de obtener imágenes en presencia de dispositivos, apósitos, alteraciones cutáneas que contraindiquen la aplicación de gel o en caso de interposición de aire como en el enfisema subcutáneo. Es muy observador dependiente, por lo que requiere cierto grado de experiencia y habilidades técnicas, y como cualquier exploración complementaria, debe interpretarse teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente.

La EP no pretende sustituir a la RxT, ya que esta última nos aporta información complementaria sobre las estructuras óseas, el mediastino, la vía aérea y las partes blandas. No obstante, la implementación e integración en la práctica clínica diaria de la EP en las unidades neonatales permitirá minimizar el número de RxT repercutiendo de forma positiva en la seguridad del paciente y del personal sanitario, pero también en la optimización del tiempo y de los recursos económicos. En este sentido, disponemos de algunos ejemplos de unidades neonatales que han integrado la EP en su práctica diaria, habiendo reportado una disminución significativa del número de RxT³⁴⁸⁻³⁵⁰. Dado que cada vez se disponen de equipos más asequibles económicamente, de fácil mantenimiento y desplazamiento y que es una técnica con una curva de aprendizaje relativamente corta, no es de extrañar que su uso también se extienda rápidamente en unidades neonatales de regiones con bajos recursos³⁵¹. El desarrollo de este proyecto de tesis también ha permitido integrar el uso de la EP y ED en nuestra unidad neonatal, que atiende principalmente a recién nacidos prematuros, y desarrollar un programa de formación estructurado dirigido tanto a neonatólogos como al personal en formación.

Para poder incidir en la morbilidad respiratoria del RNMP, serán necesarios estudios prospectivos multicéntricos en cohortes más grandes que permitan desarrollar modelos predictivos de fácil aplicación en la práctica clínica diaria, que integren los hallazgos clínicos, biológicos y ecográficos, y que permitan no solo guiar la administración de surfactante, sino también predecir la evolución respiratoria del RNMP. Aunque los estudios de seguimiento durante los primeros años de vida permiten correlacionar los hallazgos neonatales con la evolución a largo plazo, éstos suelen ser costosos. La RMP en

cambio, una técnica exenta de radiación y cada vez más accesible, podría resultar útil para establecer un pronóstico: permitiría correlacionar clínica y ecografía con el desarrollo pulmonar a la edad a término, pudiendo así identificar los diferentes fenotipos respiratorios del RNMP.

Conclusiones

- 1- La EP demostró ser útil en el manejo del RNMP al ingreso dado que la Pt-EP fue el mejor predictor de la necesidad de tratamiento con surfactante, seguido de la SaFi y de la Pt-RxT.
- 2- La Pt-EP modificada con 4 áreas exploradas (anterior y lateral de cada hemitórax) también demostró ser buen un predictor de la necesidad de administración de surfactante, por lo que parece más recomendable en el prematuro extremo al requerir menor manipulación.
- 3- Tanto el sistema de puntuación de la RxT como el de la EP presentaron un buen acuerdo interobservador.
- 4- Ni la FAD ni la EG mostraron ser buenos predictores de la necesidad de surfactante.
- 5- Un modelo incluyendo solo dos parámetros (SaFi y Pt-EP), evaluados entre los 60 y los 120 minutos de vida, mostró una capacidad excelente para predecir la necesidad de administración de surfactante. Estos resultados han permitido diseñar una calculadora web de libre acceso que permite determinar de forma precoz la necesidad de administrar surfactante en el RNMP estabilizado con CPAP al nacer.
- 6- Las alteraciones de la línea pleural, el patrón de líneas B y las consolidaciones subpleurales fueron los hallazgos característicos de la EP realizada a los 7 y a los 28 días de vida de los RNMP que evolucionaron a DBP, independientemente de la definición de DBP utilizada.
- 7- La Pt-EP a los 7 días fue un predictor independiente de DBP por lo que la EP realizada a la semana de vida resultó ser una herramienta útil para predecir la evolución respiratoria del RNMP.

- 8- Los predictores clínicos de DBP en base a la definición de Jensen 2019 fueron la EG, el sexo masculino, la cifra de hemoglobina al ingreso, la intubación en sala de partos, la administración de surfactante, el tratamiento de un hs-DAP y los días de VM.

- 9- La VM resultó ser un factor de confusión a la hora de interpretar la EP ya que los pacientes sometidos a VM en el momento de la valoración ecográfica presentaron de forma significativa mayores valores de Pt-EP.

- 10- Un modelo integrando la EP y parámetros clínicos a partir de la semana de vida predijo de forma adecuada la necesidad de soporte respiratorio a las 36 semanas de EPM.

Referencias

- 1 Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, *et al.* National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012; **379**: 2162–72.
- 2 Wang H, Abajobir AA, Abate KH, *et al.* Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017; **390**: 1084–150.
- 3 Lui K, Lee SK, Kusuda S, *et al.* Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries. *Journal of Pediatrics* 2019; **215**: 32-40.e14.
- 4 Chang HH, Larson J, Blencowe H, *et al.* Preventing preterm births: Analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *The Lancet* 2013; **381**: 223–34.
- 5 Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 2014; **345**: 760–5.
- 6 Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, *et al.* Cross-Country individual participant analysis of 4.1 million singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all preterm births. *PLoS ONE* 2016; **11**: e0162506.
- 7 More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: A meta-narrative review. *JAMA Pediatrics* 2014; **168**: 901–8.
- 8 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2015; **314**: 1039–51.
- 9 Diguisto C, Foix L’Helias L, Morgan AS, *et al.* Neonatal Outcomes in Extremely Preterm Newborns Admitted to Intensive Care after No Active Antenatal Management: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Pediatrics* 2018; **203**: 150–5.
- 10 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**: 120–9.
- 11 Younge N, Goldstein RF, Bann CM, *et al.* Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *New England Journal of Medicine* 2017; **376**: 617–28.
 - 12 Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, *et al.* Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatrics* 2015; **169**: e143676.
 - 13 Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2021; **34**: 1721–31.
 - 14 Gibson A-M, Reddington C, McBride L, Callanan C, Robertson C, Doyle LW. Lung function in adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology* 2015; **50**: 987–94.
 - 15 Doyle LW, Carse E, Adams A-M, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY. Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *The New England journal of medicine* 2017; **377**: 329–37.
 - 16 Pérez-Tarazona S, Rueda Esteban S, García-García ML, *et al.* Respiratory outcomes of “new” bronchopulmonary dysplasia in adolescents: A multicenter study. *Pediatric Pulmonology* 2021; **56**: 1205–14.
 - 17 Mowitz ME, Ayyagari R, Gao W, Zhao J, Mangili A, Sarda SP. Health Care Burden of Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics* 2019; **7**: 510.
 - 18 Sadler T.W. Embriología Médica. Langman, 14^a Edición. Lippincott Williams and Wilkins. Wolkers Kluver., 2019.
 - 19 Ramanathan R, Biniwale M, Sekar K, *et al.* Synthetic Surfactant CHF5633 Compared with Poractant Alfa in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Journal of Pediatrics* 2020; **225**: 90-96.e1.
 - 20 Trembath A, Hornik CP, Clark R, Smith PB, Daniels J, Laughon M. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. *Journal of Pediatrics* 2013; **163**: 955-960.e1.

- 21 Sánchez Luna M, Bacher P, Unnebrink K, Martinez-Tristani M, Ramos Navarro C. Beractant and poractant alfa in premature neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review of real-world evidence studies and randomized controlled trials. *Journal of Perinatology*. 2020; **40**: 1121–34.
- 22 Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. *Clinics in perinatology* 2001; **28**: 655–69, vii–viii.
- 23 Wert SE, Whitsett JA, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2009; **12**: 253–74.
- 24 John E. Hall, Michael E. Hall. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica, 14^a Edición. Elsevier, 2021.
- 25 Verlato G, Cogo PE, Balzani M, *et al*. Surfactant status in preterm neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2008; **122**: 102–8.
- 26 Pickerd N, Kotecha S. Pathophysiology of respiratory distress syndrome. *Paediatrics and Child Health*. 2009; **19**: 153–7.
- 27 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; **2**: CD004454.
- 28 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al*. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; **126**: 443–56.
- 29 Iriondo M, Thio M, del Rió R, Baucells BJ, Bosio M, Figueras-Aloy J. Prediction of mortality in very low birth weight neonates in Spain. *PLoS ONE* 2020; **15**: e0235794.
- 30 Holme N, Chetcuti P. The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatrics and Child Health*. 2012; **22**: 507–12.
- 31 McAdams RM, Hedstrom AB, Diblasi RM, *et al*. Implementation of bubble CPAP in a rural Ugandan neonatal ICU. *Respiratory Care* 2015; **60**: 437–45.
- 32 Hedstrom AB, Gove NE, Mayock DE, Batra M. Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO₂ and respiratory support in newborns: A prospective cohort study. *Journal of Perinatology* 2018; **38**: 505–11.
- 33 Nanda D, Nangia S, Thukral A, Yadav CP. A new clinical respiratory distress score for surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress. *European journal of pediatrics* 2020; **179**: 603–10.

- 34 Carty H. *Emergency Pediatric Radiology*, 1ª Edición. Springer, 1999.
- 35 Vergine M, Copetti R, Brusa G, Cattarossi L. Lung ultrasound accuracy in respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn. *Neonatology* 2014; **106**: 87–93.
- 36 Kero PO, Mäkinen EO. Comparison between clinical and radiological classifications of infants with the respiratory distress syndrome (RDS). *European Journal of Pediatrics* 1979; **130**: 271–8.
- 37 Kurl S, Heinonen KM, Kiekara O. The first chest radiograph in neonates exhibiting respiratory distress at birth. *Clinical Pediatrics* 1997; **36**: 285–9.
- 38 Lischka A, Coradello H, Simbruner G, Popow C, Pollak A. Comparison of chest radiography and static respiratory compliance in the assessment of the severity of pulmonary diseases in newborns with respiratory distress. *Pediatric Radiology* 1984; **14**: 369–72.
- 39 Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. Elsevier Mosby, 2001.
- 40 Perri A, Riccardi R, Iannotta R, *et al.* Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatric pulmonology* 2018; **53**: 1231–6.
- 41 Bick U, Müller-Leisse C, Tröger J, *et al.* Therapeutic use of surfactant in neonatal respiratory distress syndrome - Correlation between pulmonary X-ray changes and clinical data. *Pediatric Radiology* 1992; **22**: 169–73.
- 42 Dinger J, Schwarze R, Rupperecht E. Radiological changes after therapeutic use of surfactant in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatric Radiology* 1997; **27**: 26–31.
- 43 Eric. C. Eichenwald. Cloherty y Stark. *Manual de Neonatología*, 8ª Edición. Wolters Kluver, 2017.
- 44 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019; **115**: 432–50.
- 45 Polin RA, Carlo WA, Papile LA, *et al.* Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; **133**: 156–63.
- 46 Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, *et al.* European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation* 2021; **161**: 291–326.

- 47 Bianco F, Salomone F, Milesi I, *et al.* Aerosol drug delivery to spontaneously-breathing preterm neonates: lessons learned. *Respiratory Research*. 2021; **22**.
- 48 Ho JJ, Subramaniam P, Sivakaanthan A, Davis PG. Early versus delayed continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; **10**: CD002975.
- 49 Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, *et al.* Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *New England Journal of Medicine* 2010; **362**: 1970–9.
- 50 Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, *et al.* Neurodevelopmental Outcomes in the Early CPAP and Pulse Oximetry Trial. *New England Journal of Medicine* 2012; **367**: 2495–504.
- 51 Estay AS, Mariani GL, Alvarez CA, *et al.* Randomized controlled trial of nonsynchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal cpap after extubation of vlbw infants. *Neonatology* 2020; **117**: 193–9.
- 52 Dumpa V, Bhandari V. Non-Invasive Ventilatory Strategies to Decrease Bronchopulmonary Dysplasia—Where Are We in 2021? *Children* 2021; **8**: 132.
- 53 Manley BJ, Roberts CT, Frøisland DH, Doyle LW, Davis PG, Owen LS. Refining the Use of Nasal High-Flow Therapy as Primary Respiratory Support for Preterm Infants. *Journal of Pediatrics* 2018; **196**: 65-70.e1.
- 54 Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, *et al.* Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine* 2016; **375**: 1142–51.
- 55 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; **126**: 443–56.
- 56 Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; **2**: CD007836.
- 57 Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, *et al.* Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011; **128**: e1069-76.
- 58 Raghuram K, Mukerji A, Young J, *et al.* Surfactant utilization and short-term outcomes in an era of non-invasive respiratory support in

- Canadian neonatal intensive care units. *Journal of Perinatology* 2017; **37**: 1017–23.
- 59 Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, *et al.* Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology* 2017; **111**: 331–6.
- 60 Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; **9**: CD000510.
- 61 Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatrics & Child Health* 2021; **26**: 35–41.
- 62 Stevens TP, Blennow M, Myers EW, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007; **4**: CD003063.
- 63 Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; **11**: CD001456.
- 64 Verder H, Robertson B, Greisen G, *et al.* Surfactant Therapy and Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Newborns with Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 1994; **331**: 1051–5.
- 65 Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, *et al.* Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; **103**: E24.
- 66 Verder H, Agertoft L, Albertsen P, *et al.* Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study. *Ugeskrift for læger* 1992; **154**: 2136–9.
- 67 Weisz DE, Yoon E, Dunn M, *et al.* Duration of and trends in respiratory support among extremely preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2020; **106**: 286–91.
- 68 Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2016; **316**: 611–24.

- 69 Hatch LD, Grubb PH, Lea AS, *et al.* Endotracheal Intubation in Neonates: A Prospective Study of Adverse Safety Events in 162 Infants. *Journal of Pediatrics* 2016; **168**: 62-66.e6.
- 70 Fischer HS, Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: A meta-analysis. *Pediatrics* 2013; **132**: e1351-60.
- 71 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome- 2019 Update. *Neonatology* 2019; **115**: 432–50.
- 72 Göpel W, Kribs A, Ziegler A, *et al.* Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): An open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2011; **378**: 1627–34.
- 73 Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2017; **102**: F17–23.
- 74 Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, *et al.* Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: Impact on mortality and morbidity. *Neonatology* 2013; **103**: 252–8.
- 75 Härtel C, Paul P, Hanke K, *et al.* Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Scientific Reports* 2018; **8**: 8333.
- 76 Herting E, Kribs A, Härtel C, *et al.* Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study. *European Journal of Pediatrics* 2020; **179**: 1309–13.
- 77 Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration—a survey. *European Journal of Pediatrics* 2017; **176**: 147–54.
- 78 Federici C, Fornaro G, Roehr CC. Cost-saving effect of early less invasive surfactant administration versus continuous positive airway pressure therapy alone for preterm infants with respiratory distress syndrome. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2021; **3**: 002465.
- 79 Miriam Solozabal, Marta López Sanromá, Inés Pérez Román, Dolors Querol, José Vicente Galindo, Serena Pretola. Impacto presupuestario del rescate precoz con surfactante pulmonar porcino en recién nacidos

- prematuros con Síndrome de Distrés Respiratorio en España. *Revista Española de Economía de la Salud* 2021; **16**: 1–12.
- 80 Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, de Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021; **5**: CD011672.
- 81 Dekker J, Lopriore E, Rijken M, Rijntjes-Jacobs E, Smits-Wintjens V, te Pas A. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. *Neonatology* 2016; **109**: 308–13.
- 82 Fiadjoe JE, Nishisaki A, Jagannathan N, *et al.* Airway management complications in children with difficult tracheal intubation from the Pediatric Difficult Intubation (PeDI) registry: A prospective cohort analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; **4**: 37–48.
- 83 Park RS, Rattana-Arpa S, Peyton JM, *et al.* Risk of Hypoxemia by Induction Technique Among Infants and Neonates Undergoing Pyloromyotomy. *Anesthesia and analgesia* 2021; **132**: 367–73.
- 84 Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, Tan RRGB, Hooper SB, Pas ABT. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: A randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2019; **104**: F378–83.
- 85 Gupta BK, Saha AK, Mukherjee S, Saha B. Minimally invasive surfactant therapy versus InSurE in preterm neonates of 28 to 34 weeks with respiratory distress syndrome on non-invasive positive pressure ventilation—a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics* 2020; **179**: 1287–93.
- 86 Ubuane PO, Okonkwo IR, Akinola AO. Less-invasive surfactant administration in sub-Saharan Africa. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2020; **4**: e13.
- 87 De Luca D, Shankar-Aguilera S, Centorrino R, Fortas F, Yousef N, Carnielli VP. Less invasive surfactant administration: a word of caution. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2020; **4**: 331–40.
- 88 Attridge JT, Stewart C, Stukenborg GJ, Kattwinkel J. Administration of rescue surfactant by Laryngeal Mask airway: Lessons from a pilot trial. *American Journal of Perinatology* 2013; **30**: 201–6.
- 89 Barbosa RF, Simões e Silva AC, Silva YP. Ensaio controlado randomizado de máscara laríngea para administração de surfactantes em neonatos. *Jornal de Pediatria* 2017; **93**: 343–50.

- 90 Roberts KD, Brown R, Lampland AL, *et al.* Laryngeal Mask Airway for Surfactant Administration in Neonates: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Pediatrics* 2018; **193**: 40-46.e1.
- 91 Pinheiro JMB, Santana-Rivas Q, Pezzano C. Randomized trial of laryngeal mask airway versus endotracheal intubation for surfactant delivery. *Journal of Perinatology* 2016; **36**: 196–201.
- 92 Calevo MG, Veronese N, Cavallin F, Paola C, Micaglio M, Trevisanuto D. Supraglottic airway devices for surfactant treatment: systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatology*. 2019; **39**: 173–83.
- 93 Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *Journal of Perinatology* 2004; **24**: 360–5.
- 94 Bianco F, Ricci F, Catozzi C, *et al.* From bench to bedside: In vitro and in vivo evaluation of a neonate-focused nebulized surfactant delivery strategy. *Respiratory Research* 2019; **20**: 134.
- 95 Sood BG, Cortez J, Kolli M, Sharma A, Delaney-Black V, Chen X. Aerosolized surfactant in neonatal respiratory distress syndrome: Phase I study. *Early Human Development* 2019; **134**: 19–25.
- 96 Cummings JJ, Gerday E, Minton S, *et al.* Aerosolized Calfactant for Newborns with Respiratory Distress: A Randomized Trial. *Pediatrics* 2020; **146**: e20193967.
- 97 Torresin M, Zimmermann LJI, Cogo PE, *et al.* Exogenous surfactant kinetics in infant respiratory distress syndrome: A novel method with stable isotopes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; **161**: 1584–9.
- 98 Cogo PE, Facco M, Simonato M, *et al.* Dosing of porcine surfactant: Effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2009; **124**: e950-7.
- 99 Cogo PE, Facco M, Simonato M, *et al.* Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 2011; **37**: 510–7.
- 100 Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; **12**: CD010249.

- 101 Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, *et al.* High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2000; **106**: 282–8.
- 102 Ballard RA, Keller RL, Black DM, *et al.* Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving Inhaled Nitric Oxide. *Journal of Pediatrics* 2016; **168**: 23-29.e4.
- 103 Hascoët JM, Picaud JC, Ligi I, *et al.* Late surfactant administration in very preterm neonates with prolonged respiratory distress and pulmonary outcome at 1 year of age: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* 2016; **170**: 365–72.
- 104 de Luca D. Respiratory distress syndrome in preterm neonates in the era of precision medicine: A modern critical care-based approach. *Pediatrics and Neonatology* 2021; **62**: S3–9.
- 105 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, *et al.* Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *Journal of the American Medical Association* 2015; **314**: 1039–51.
- 106 Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *New England Journal of Medicine* 1967; **276**: 357–68.
- 107 Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; **163**: 1723–9.
- 108 Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, *et al.* Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of pediatrics* 2018; **197**: 300–8.
- 109 Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, *et al.* The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019; **200**: 751–9.
- 110 Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, *et al.* Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: Clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007; **120**: 1260–9.
- 111 Kim HH, Sung SI, Yang MS, *et al.* Early pulmonary hypertension is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia-associated late pulmonary hypertension in extremely preterm infants. *Scientific Reports* 2021; **11**: 11206.

- 112 Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics* 2000; **106**: 1452–9.
- 113 Zeitlin J, el Ayoubi M, Jarreau PH, *et al.* Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *Journal of Pediatrics* 2010; **157**: 733-9.e1.
- 114 Eriksson L, Haglund B, Od lind V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2015; **104**: 259–63.
- 115 Yang WC, Chen CY, Chou HC, Hsieh WS, Tsao PN. Angiogenic Factors in Cord Blood of Preterm Infants Predicts Subsequently Developing Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics and Neonatology* 2015; **56**: 382–5.
- 116 Procianoy RS, Hentges CR, Silveira RC. Vascular Endothelial Growth Factor/Placental Growth Factor Heterodimer Levels in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Perinatology* 2016; **33**: 480–5.
- 117 Hansen AR, Barnés CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal Preeclampsia Predicts the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Pediatrics* 2010; **156**: 532–6.
- 118 Bo Hyun Yoon, Romero R, Jong Kwan Jun, *et al.* Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; **177**: 825–30.
- 119 Widowski H, Reynaert NL, Ophelders DRMG, *et al.* Sequential Exposure to Antenatal Microbial Triggers Attenuates Alveolar Growth and Pulmonary Vascular Development and Impacts Pulmonary Epithelial Stem/Progenitor Cells. *Frontiers in Medicine* 2021; **8**: 614239.
- 120 Lee HJ, Kim EK, Kim HS, Choi CW, Kim BII, Choi JH. Chorioamnionitis, respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2011; **31**: 166–70.
- 121 Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2012; **97**: F8–17.

- 122 Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: A 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009; **123**: 1314–9.
- 123 Ballard HO, Shook LA, Bernard P, *et al.* Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatric Pulmonology* 2011; **46**: 111–8.
- 124 Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2014; **106**: 337–47.
- 125 Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, *et al.* Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: Updated systematic review and meta-analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; **33**: 697–702.
- 126 Laughon MM, Langer JC, Bose CL, *et al.* Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; **183**: 1715–22.
- 127 Tsai SH, Anderson WR, Strickland MB, Pliego M. Bronchopulmonary dysplasia associated with oxygen therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Radiology* 1972; **105**: 107–12.
- 128 Amarelle L, Quintela L, Hurtado J, Malacrida L. Hyperoxia and Lungs: What We Have Learned From Animal Models. *Frontiers in Medicine*. 2021; **8**: 606678.
- 129 Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Association between prophylactic indomethacin and death or bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Seminars in Perinatology*. 2018; **42**: 228–34.
- 130 Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *Journal of Pediatrics* 2017; **187**: 119-126.e1.
- 131 Clyman RI, Liebowitz M, Johng S, Clyman RI, Hills NK. Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death before 36 Weeks. *American Journal of Perinatology* 2020; **37**: 216–23.
- 132 Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and Roentgenographic Scoring Systems for Assessing

Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Diseases of Children* 1984; **138**: 581–5.

- 133 Shin SM, Kim WS, Cheon JE, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: New high resolution computed tomography scoring system and correlation between the high resolution computed tomography score and clinical severity. *Korean Journal of Radiology* 2013; **14**: 350–60.
- 134 Dassios T, Williams EE, Hickey A, Bunce C, Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia and postnatal growth following extremely preterm birth. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2020; : 320816.
- 135 Piersigilli F, van Grambezen B, Hocq C, Danhaive O. Nutrients and microbiota in lung diseases of prematurity: The placenta-gut-lung triangle. *Nutrients* 2020; **12**: 469.
- 136 Izquierdo-Renau M, Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, del Rey Hurtado-De Mendoza B, Iriondo-Sanz M, Iglesias-Platas I. Applying methods for postnatal growth assessment in the clinical setting: Evaluation in a longitudinal cohort of very preterm infants. *Nutrients* 2019; **11**: 2772.
- 137 Cormack BE, Embleton ND, van Goudoever JB, Hay WW, Bloomfield FH. Comparing apples with apples: It is time for standardized reporting of neonatal nutrition and growth studies. *Pediatric Research*. 2016; **79**: 810–20.
- 138 Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; **12**: CD000503.
- 139 Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, *et al.* Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): A randomised controlled multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; **3**: 534–43.
- 140 Thome UH, Dreyhaupt J, Genzel-Boroviczeny O, *et al.* Influence of PCO₂ Control on Clinical and Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Neonatology* 2018; **113**: 221–30.
- 141 Gibbs K, Jensen EA, Alexiou S, Munson D, Zhang H. Ventilation strategies in severe bronchopulmonary dysplasia. *NeoReviews* 2020; **21**: e226–37.
- 142 Dem Mauro SB, D’Agostino JA, Bann C, *et al.* Developmental outcomes of very preterm infants with tracheostomies. *Journal of Pediatrics* 2014; **164**: 1303-10.e2.

- 143 Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; **9**: D001453.
- 144 Nelin TD, Lorch S, Jensen EA, *et al.* The association between diuretic class exposures and enteral electrolyte use in infants developing grade 2 or 3 bronchopulmonary dysplasia in United States children's hospitals. *Journal of Perinatology* 2021; **41**: 779–85.
- 145 Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: Effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics* 2005; **115**: 655–61.
- 146 Baud O, Maury L, Lebail F, *et al.* Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016; **387**: 1827–36.
- 147 Onland W, de Jaegere APMC, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; **1**: CD010941.
- 148 Onland W, de Jaegere AP, Offringa M, van Kaam AH. Effects of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease: A meta-analysis. *Pediatrics* 2008; **122**: 92–101.
- 149 Blackmon LR, Bell EF, Engle WA, *et al.* Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002; **109**: 330–8.
- 150 Wu KY, Jensen EA, White AM, *et al.* Characterization of Disease Phenotype in Very Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020; **201**: 1398–406.
- 151 Cassady SJ, Lasso-Pirot A, Deepak J. Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia in Adults. *Chest*. 2020; **158**: 2074–81.
- 152 Hysinger E, Friedman N, Jensen E, Zhang H, Piccione J. Bronchoscopy in neonates with severe bronchopulmonary dysplasia in the NICU. *Journal of Perinatology* 2019; **39**: 263–8.
- 153 Mirza H, Ziegler J, Ford S, Padbury J, Tucker R, Laptook A. Pulmonary hypertension in preterm infants: Prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics* 2014; **165**: 909-914.e1.

- 154 Abman SH. Pulmonary Hypertension: The Hidden Danger for Newborns. *Neonatology* 2021; **118**: 211–7.
- 155 Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, *et al.* Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; **191**: 87–95.
- 156 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al.* Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine* 2006; **354**: 2112–21.
- 157 Pakvasa MA, Saroha V, Patel RM. Optimizing Caffeine Use and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Application of Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clinics in Perinatology*. 2018; **45**: 273–91.
- 158 Patel RM, Leong T, Carlton DP, Vyas-Read S. Early caffeine therapy and clinical outcomes in extremely preterm infants. *Journal of Perinatology* 2013; **33**: 134–40.
- 159 Dobson NR, Patel RM, Smith PB, *et al.* Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 2014; **164**: 992-998.e3.
- 160 Taha D, Kirkby S, Nawab U, *et al.* Early caffeine therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2014; **27**: 1698–702.
- 161 Elmowafi M, Mohsen N, Nour I, Nasef N. Prophylactic versus therapeutic caffeine for apnea of prematurity: a randomized controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2021; **26**: 1–9.
- 162 Londhe VA, Nolen TL, Das A, *et al.* Vitamin a supplementation in extremely low-birth-weight infants: Subgroup analysis in small-for-gestational-age infants. *American Journal of Perinatology* 2013; **30**: 771–9.
- 163 Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; **8**: CD000501.
- 164 Rakshasbhuvankar AA, Simmer K, Patole SK, *et al.* Enteral vitamin A for reducing severity of bronchopulmonary dysplasia: A randomized trial. *Pediatrics* 2021; **147**: e2020009985.

- 165 Crochemore C, Lu J, Wu Y, *et al.* Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation. *Molecular Psychiatry* 2005; **10**: 790–8.
- 166 Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, *et al.* Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine* 2015; **373**: 1497–506.
- 167 Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, *et al.* Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine* 2018; **378**: 148–57.
- 168 Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; **10**: CD001146.
- 169 Baud O, Watterberg KL. Prophylactic postnatal corticosteroids: Early hydrocortisone. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2019; **24**: 202–6.
- 170 Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of Pediatrics* 2019; **207**: 136-142.e5.
- 171 García-Mouton C, Hidalgo A, Arroyo R, Echaide M, Cruz A, Pérez-Gil J. Pulmonary Surfactant and Drug Delivery: An Interface-Assisted Carrier to Deliver Surfactant Protein SP-D Into the Airways. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2021; **8**: 613276-.
- 172 Chen CM, Chang CH, Chao CH, Wang MH, Yeh TF. Biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide and the pulmonary distribution following intra-tracheal administration. *Drug Delivery* 2019; **26**: 604–11.
- 173 Yeh TF, Chen CM, Wu SY, *et al.* Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016; **193**: 86–95.
- 174 Yeh TF, Lin HC, Chang CH, *et al.* Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: A pilot study. *Pediatrics* 2008; **121**: e1310-8.
- 175 Heo M, Jeon GW. Intratracheal administration of budesonide with surfactant in very low birth weight infants to prevent

- bronchopulmonary dysplasia. *Turkish Journal of Pediatrics* 2020; **62**: 551–9.
- 176 Kothe TB, Sadiq FH, Burleyson N, Williams HL, Anderson C, Hillman NH. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study. *Pediatric Research* 2020; **87**: 940–5.
- 177 Deliloglu B, Tuzun F, Cengiz MM, Ozkan H, Duman N. Endotracheal Surfactant Combined With Budesonide for Neonatal ARDS. *Frontiers in Pediatrics* 2020; **8**: 210.
- 178 Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, *et al.* Randomised trial of azithromycin to eradicate Ureaplasma in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 2020; **105**: 615–22.
- 179 Razak A, Alshehri N. Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology* 2021; **56**: 957–66.
- 180 Augustine S, Avey MT, Harrison B, *et al.* Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cells Translational Medicine* 2017; **6**: 2079–93.
- 181 Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, *et al.* Mesenchymal Stem Cells for Bronchopulmonary Dysplasia: Phase 1 Dose-Escalation Clinical Trial. *Journal of Pediatrics* 2014; **164**: 966-972.e6.
- 182 Ahn SY, Chang YS, Kim JH, Sung SI, Park WS. Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Pediatrics* 2017; **185**: 49-54.e2.
- 183 Lim R, Malhotra A, Tan J, *et al.* First-In-Human Administration of Allogeneic Amnion Cells in Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: A Safety Study. *Stem Cells Translational Medicine* 2018; **7**: 628–35.
- 184 Powell SB, Silvestri JM. Safety of Intratracheal Administration of Human Umbilical Cord Blood Derived Mesenchymal Stromal Cells in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Journal of Pediatrics* 2019; **210**: 209-213.e2.
- 185 Narasaraju TA, Chen H, Weng T, *et al.* Expression profile of IGF system during lung injury and recovery in rats exposed to hyperoxia: A possible role of IGF-1 in alveolar epithelial cell proliferation and differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry* 2006; **97**: 984–98.

- 186 Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, *et al.* rhIGF-1/rhIGFBP-3 in Preterm Infants: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatrics* 2019; **206**: 56-65.e8.
- 187 Laughon M, Allred EN, Bose C, *et al.* Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009; **123**: 1124–31.
- 188 Walsh M, Lupton A, Kazzi SN, *et al.* A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics* 2007; **119**: 876–90.
- 189 el Faleh I, Faouzi M, Adams M, *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: a predictive scoring system for very low birth weight infants. A diagnostic accuracy study with prospective data collection. *European Journal of Pediatrics* 2021; **8**: 2453–61.
- 190 Higano NS, Ruoss JL, Woods JC. Modern pulmonary imaging of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*. 2021; **41**: 707–17.
- 191 Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and Roentgenographic Scoring Systems for Assessing Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Diseases of Children* 1984; **138**: 581–5.
- 192 Arai H, Ito M, Ito T, Ota S, Takahashi T. Bubbly and cystic appearance on chest radiograph of extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with wheezing disorder. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2020; **109**: 711–9.
- 193 Luo HJ, Wang LY, Chen PS, *et al.* Neonatal respiratory status predicts longitudinal respiratory health outcomes in preterm infants. *Pediatric Pulmonology* 2019; **54**: 814–21.
- 194 Ochiai M, Hikino S, Yabuuchi H, Nakayama N, Sato K, S OShT. A new scoring system for computed tomography of the chest for assessing the clinical status of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics* 2008; **152**: 90–5.
- 195 Van Mastrigt E, Kakar E, Ciet P, *et al.* Structural and functional ventilatory impairment in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology* 2017; **52**: 1029–37.
- 196 Sun J, Zhang Q, Hu D, *et al.* Feasibility study of using one-tenth mSv radiation dose in young children chest CT with 80 kVp and model-based iterative reconstruction. *Scientific Reports* 2019; **9**: 12481.

- 197 Kim HJ, Yoo SY, Jeon TY, Kim JH. Model-based iterative reconstruction in ultra-low-dose pediatric chest CT: comparison with adaptive statistical iterative reconstruction. *Clinical Imaging* 2016; **40**: 1018–22.
- 198 Hahn AD, Higano NS, Walkup LL, *et al.* Pulmonary MRI of neonates in the intensive care unit using 3D ultrashort echo time and a small footprint MRI system. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017; **45**: 463–71.
- 199 Johnson KM, Fain SB, Schiebler ML, Nagle S. Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013; **70**: 1241–50.
- 200 Hahn AD, Malkus A, Kammerman J, *et al.* Effects of neonatal lung abnormalities on parenchymal R2 estimates. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2021; **53**: 1853–61.
- 201 Bates AJ, Higano NS, Hysinger EB, *et al.* Quantitative Assessment of Regional Dynamic Airway Collapse in Neonates via Retrospectively Respiratory-Gated 1 H Ultrashort Echo Time MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2019; **49**: 659–67.
- 202 Higano NS, Spielberg DR, Fleck RJ, *et al.* Neonatal pulmonary magnetic resonance imaging of bronchopulmonary dysplasia predicts short-term clinical outcomes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018; **198**: 1302–11.
- 203 Marcu LG, Chau M, Bezak E. How much is too much? Systematic review of cumulative doses from radiological imaging and the risk of cancer in children and young adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021; **160**: 103292.
- 204 Baaken D, Hammer GP, Seidenbusch MC, *et al.* Second follow-up of a German cohort on childhood cancer incidence after exposure to postnatal diagnostic x-ray. *Journal of Radiological Protection* 2019; **39**: 1074–91.
- 205 Miglioretti DL, Johnson E, Williams A, *et al.* The use of computed tomography in pediatrics and the associated radiation exposure and estimated cancer risk. *JAMA Pediatrics* 2013; **167**: 700–7.
- 206 Barnett SB, Duck F, Ziskin M. WFUMB symposium on safety of ultrasound in medicine: Conclusions and recommendations on biological effects and safety of ultrasound contrast agents, 2006. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2007; **33**: 233–4.
- 207 Shankar H, Pagel PS. Potential adverse ultrasound-related biological effects: A critical review. *Anesthesiology*. 2011; **115**: 1109–24.

- 208 Glogoza M, Urbach J, Rosborough TK, *et al.* Tablet vs. station-based laptop ultrasound devices increases internal medicine resident point-of-care ultrasound performance: a prospective cohort study. *Ultrasound Journal* 2020; **12**: 18.
- 209 Singh Y, Tissot C, Fraga M v., *et al.* International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Critical Care* 2020; **24**: 65.
- 210 Liu J, Copetti R, Sorantin E, *et al.* Protocol and guidelines for point-of-care lung ultrasound in diagnosing neonatal pulmonary diseases based on international expert consensus. *Journal of Visualized Experiments* 2019; **145**.
- 211 Conlon TW, Nishisaki A, Singh Y, *et al.* Moving beyond the stethoscope: Diagnostic point-of-care ultrasound in pediatric practice. *Pediatrics* 2019; **144**: e20191402.
- 212 Miller LE, Stoller JZ, Fraga M v. Point-of-care ultrasound in the neonatal ICU. *Current Opinion in Pediatrics*. 2020; **32**: 216–27.
- 213 Evans N, Gournay V, Cabanas F, *et al.* Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: International perspectives. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2011; **16**: 61–8.
- 214 Riccabona M. Basics, principles, techniques and modern methods in paediatric ultrasonography. *European Journal of Radiology* 2014; **83**: 1487–94.
- 215 Baribeau Y, Sharkey A, Chaudhary O, *et al.* Handheld Point-of-Care Ultrasound Probes: The New Generation of POCUS. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020; **34**: 3139–45.
- 216 Liu J, Guo G, Kurepa D, *et al.* Specification and guideline for technical aspects and scanning parameter settings of neonatal lung ultrasound examination. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2021; **2021**: 1–15.
- 217 Brusa G, Savoia M, Vergine M, Bon A, Copetti R, Cattarossi L. Neonatal Lung Sonography: Interobserver Agreement Between Physician Interpreters With Varying Levels of Experience. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2015; **34**: 1549–54.
- 218 Corsini I, Parri N, Gozzini E, *et al.* Lung ultrasound for the differential diagnosis of respiratory distress in neonates. *Neonatology*. 2019; **115**: 59–67.

- 219 Gomond-Le Goff C, Vivalda L, Foligno S, Loi B, Yousef N, de Luca D. Effect of Different Probes and Expertise on the Interpretation Reliability of Point-of-Care Lung Ultrasound. *Chest* 2020; **157**: 924–31.
- 220 Cattarossi L, Copetti R, Poskurica B, Miserocchi G. Surfactant administration for neonatal respiratory distress does not improve lung interstitial fluid clearance: echographic and experimental evidence. *Journal of perinatal medicine* 2010; **38**: 557–63.
- 221 Louis D, Belen K, Farooqui M, *et al.* Prone versus Supine Position for Lung Ultrasound in Neonates with Respiratory Distress. *American Journal of Perinatology* 2021; **38**: 176–81.
- 222 Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Medicine* 2017; **43**: 29–38.
- 223 A. Lichtenstein D, Mauriat P. Lung Ultrasound in the Critically Ill Neonate. *Current Pediatric Reviews* 2012; **8**: 217–23.
- 224 Cattarossi L. Lung ultrasound: Its role in neonatology and pediatrics. *Early Human Development*. 2013; **89**: S17-9.
- 225 Hiles M, Culpan AM, Watts C, Munyombwe T, Wolstenhulme S. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound*. 2017; **25**: 80–91.
- 226 Kurepa D, Zaghoul N, Watkins L, Liu J. Neonatal lung ultrasound exam guidelines. *Journal of Perinatology* 2018; **38**: 11–22.
- 227 Liu J. Lung ultrasonography for the diagnosis of neonatal lung disease. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014; **27**: 856–61.
- 228 Rodríguez-Fanjul J, Balcels C, Aldecoa-Bilbao V, Moreno J, Iriondo M. Lung Ultrasound as a Predictor of Mechanical Ventilation in Neonates Older than 32 Weeks. *Neonatology* 2016; **110**: 198–203.
- 229 Rachuri H, Oleti TP, Murki S, Subramanian S, Nethagani J. Diagnostic Performance of Point of Care Ultrasonography in Identifying the Etiology of Respiratory Distress in Neonates. *Indian Journal of Pediatrics* 2017; **84**: 267–70.
- 230 Corsini I, Parri N, Gozzini E, *et al.* Lung Ultrasound for the Differential Diagnosis of Respiratory Distress in Neonates. *Neonatology* 2019; **115**: 77–84.
- 231 Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, Capasso L, de Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatric Research* 2018; **2018**: 1–8.

- 232 Liu J, Cao HY, Wang HW, Kong XY. The role of lung ultrasound in diagnosis of respiratory distress syndrome in newborn infants. *Iranian Journal of Pediatrics* 2015; **25**: e323.
- 233 Ma HR, Liu J, Yan WK. Diagnostic value of lung ultrasound for neonatal respiratory distress syndrome: A meta-analysis and systematic review. *Medical Ultrasonography*. 2020; **22**: 325–33.
- 234 Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic interstitial syndrome the sound of lung water. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2009; **28**: 163–74.
- 235 Lovrenski J. Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Upsala Journal of Medical Sciences* 2012; **117**: 10–7.
- 236 Ibrahim M, Omran A, Abdallah NB, Ibrahim M, El-Sharkawy S. Lung ultrasound in early diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from other causes of neonatal respiratory distress. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 2018; **11**: 335–8.
- 237 Ma HR, Liu J, Yan WK. Accuracy and Reliability of Lung Ultrasound to Diagnose Transient Tachypnoea of the Newborn: Evidence from a Meta-analysis and Systematic Review. *American Journal of Perinatology* 2020; **2020**. doi: 10.1055/s-0040-1721134.
- 238 Liu J, Chen XX, Li XW, Chen SW, Yan W, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose transient tachypnea of the newborn. *Chest* 2016; **149**: 1269–75.
- 239 Copetti R, Cattarossi L. The “double lung point”: An ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology* 2007; **91**: 203–9.
- 240 Raimondi F, Yousef N, Rodriguez Fanjul J, *et al.* A Multicenter Lung Ultrasound Study on Transient Tachypnea of the Neonate. *Neonatology* 2019; **115**: 263–8.
- 241 Guo G, Zhang X-F, Liu J, Zong H-F. Lung ultrasound to quantitatively evaluate extravascular lung water content and its clinical significance. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 2020; : 1–11.
- 242 Zong HF, Guo G, Liu J, Bao LL, Yang CZ. Using lung ultrasound to quantitatively evaluate pulmonary water content. *Pediatric Pulmonology* 2020; **55**: 729–39.

- 243 Zong HF, Guo G, Liu J, Yang CZ, Bao LL. Wet lung leading to RDS: the lung ultrasound findings and possible mechanisms - a pilot study from an animal model. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2020; **34**: 2197–205.
- 244 Raimondi F, Rodriguez Fanjul J, Aversa S, *et al.* Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. *Journal of Pediatrics* 2015; **175**: 74-78.e1.
- 245 Raimondi F, Migliaro F, Capasso L. Lung Ultrasound Diagnosis of Pneumothorax and Intervention: The Fundamental Role of Clinical Data. *Journal of Emergency Medicine*. 2017; **52**: 242.
- 246 Liu J, Chi JH, Ren XL, *et al.* Lung ultrasonography to diagnose pneumothorax of the newborn. *American Journal of Emergency Medicine* 2017; **35**: 1298–302.
- 247 Liu J, Kurepa D, Feletti F, *et al.* International expert consensus recommendations for neonatal pneumothorax ultrasound diagnosis and ultrasound-guided thoracentesis procedure. *Journal of Visualized Experiments* 2020; **157**.
- 248 Cattarossi L, Copetti R, Brusa G, Pintaldi S. Lung Ultrasound Diagnostic Accuracy in Neonatal Pneumothorax. *Canadian Respiratory Journal* 2016; **2016**. doi:10.1155/2016/6515069.
- 249 Avila J, Smith B, Mead T, *et al.* Does the addition of M-mode to B-mode ultrasound increase the accuracy of identification of lung sliding in traumatic pneumothoraces? *Journal of Ultrasound in Medicine* 2018; **37**: 2681–7.
- 250 Küng E, Aichhorn L, Berger A, Werther T. Mirrored Ribs: A Sign for Pneumothorax in Neonates*. *Pediatric Critical Care Medicine* 2020; : E944–7.
- 251 Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The “lung point”: An ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Medicine* 2000; **26**: 1434–40.
- 252 Fei Q, Lin Y, Yuan TM. Lung Ultrasound, a Better Choice for Neonatal Pneumothorax: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2021; **47**: 359–69.
- 253 Volpicelli G, Boero E, Sverzellati N, *et al.* Semi-quantification of pneumothorax volume by lung ultrasound. *Intensive Care Medicine* 2014; **40**: 1460–7.

- 254 Deng BY, Li N, Wu WS, *et al.* Use of Neonatal Lung Ultrasound for the Early Detection of Pneumothorax. *American Journal of Perinatology* 2020; **37**: 907–13.
- 255 Lichtenstein DA, Mezière G, Lascols N, *et al.* Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Critical Care Medicine* 2005; **33**: 1231–8.
- 256 Akutagawa K. Dynamic air bronchogram and lung hepatization: ultrasound for early diagnosis of pneumonia. *Medical ultrasonography* 2021; **23**: 238–9.
- 257 Tusor N, de Cunto A, Basma Y, Klein JL, Meau-Petit V. Ventilator-associated pneumonia in neonates: the role of point of care lung ultrasound. *European Journal of Pediatrics* 2021; **180**: 137–46.
- 258 Liu J, Liu F, Liu Y, Wang HW, Feng ZC. Lung ultrasonography for the diagnosis of severe neonatal pneumonia. *Chest* 2014; **146**: 383–8.
- 259 Copetti R, Cattarossi L. Diagnosi ecografica di polmonite nell'età pediatrica. *Radiologia Medica* 2008; **113**: 190–8.
- 260 Brogi E, Gargani L, Bignami E, *et al.* Thoracic ultrasound for pleural effusion in the intensive care unit: A narrative review from diagnosis to treatment. *Critical Care*. 2017; **21**: 325.
- 261 Mercer RM, Psallidas I, Rahman NM. Ultrasound in the management of pleural disease. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2017; **11**: 323–31.
- 262 Liu J, Cao HY, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose meconium aspiration syndrome of the newborn. *Journal of International Medical Research* 2016; **44**: 1534–42.
- 263 Piastra M, Yousef N, Brat R, Manzoni P, Mokhtari M, de Luca D. Lung ultrasound findings in meconium aspiration syndrome. *Early Human Development* 2014; **90**: S41–3.
- 264 Corsini I, Parri N, Coviello C, Leonardi V, Dani C. Lung ultrasound findings in congenital diaphragmatic hernia. *European Journal of Pediatrics* 2019; **178**: 491–5.
- 265 Yousef N, Mokhtari M, Durand P, *et al.* Lung Ultrasound Findings in Congenital Pulmonary Airway Malformation. *American Journal of Perinatology* 2018; **35**: 1222–7.
- 266 Ahuja CK, Saxena AK, Sodhi KS, Kumar P, Khandelwal N. Role of transabdominal ultrasound of lung bases and follow-up in premature neonates with respiratory distress soon after birth. *Indian Journal of Radiology and Imaging* 2012; **22**: 279–83.

- 267 Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, *et al.* Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support? *Critical Care* 2012; **16**: R220.
- 268 Copetti R, Cattarossi L, Macagno F, Violino M, Furlan R. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: A useful tool for early diagnosis. *Neonatology* 2008; **94**: 52–9.
- 269 Gunes AO, Karadag N, Cakir H, Toptan HH, Karatekin G. The Associations Between Lung Ultrasonography Scores in the First Day of Life and Clinical Outcomes. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2021; **2021**: jum.15720.
- 270 Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, *et al.* Use of neonatal chest ultrasound to predict noninvasive ventilation failure. *Pediatrics* 2014; **134**: e1089–94.
- 271 Blank DA, Kamlin COF, Rogerson SR, *et al.* Lung ultrasound immediately after birth to describe normal neonatal transition: an observational study. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2018; **103**: F157–62.
- 272 Poerio A, Galletti S, Baldazzi M, *et al.* Lung ultrasound features predict admission to the neonatal intensive care unit in infants with transient neonatal tachypnoea or respiratory distress syndrome born by caesarean section. *European Journal of Pediatrics* 2021; **180**: 869–76.
- 273 Gargani L. Lung ultrasound: A new tool for the cardiologist. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011; **9**: 6.
- 274 Brat R, Yousef N, Klifa R, Reynaud S, Shankar Aguilera S, de Luca D. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatrics* 2015; **169**: e151797.
- 275 Martino L de, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera Shiv, Luca D de. Lung ultrasound score predicts surfactant need in extremely preterm neonates. *Pediatrics* 2018; **142**: e20180463.
- 276 Gregorio-Hernández R, Arriaga-Redondo M, Pérez-Pérez A, Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M. Lung ultrasound in preterm infants with respiratory distress: experience in a neonatal intensive care unit. *European Journal of Pediatrics* 2020; **179**: 81–9.
- 277 Vardar G, Karadag N, Karatekin G. The Role of Lung Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Need of Surfactant Therapy in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Perinatology* 2020; **2020**. doi:10.1055/s-0040-1714207.

- 278 Razak A, Faden M. Neonatal lung ultrasonography to evaluate need for surfactant or mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2020; **105**: 164–71.
- 279 Pang H, Zhang B, Shi J, Zang J, Qiu L. Diagnostic value of lung ultrasound in evaluating the severity of neonatal respiratory distress syndrome. *European journal of radiology* 2019; **116**: 186–91.
- 280 Raschetti R, Yousef N, Vigo G, *et al.* Echography-Guided Surfactant Therapy to Improve Timeliness of Surfactant Replacement: A Quality Improvement Project. *The Journal of pediatrics* 2019; **212**: 137-143.e1.
- 281 Rodriguez-Fanjul J, Jordan I, Balaguer M, Batista-Muñoz A, Ramon M, Bobillo-Perez S. Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomised controlled trial. *European journal of pediatrics* 2020; **179**: 1913–20.
- 282 Cattarossi L, Copetti R, Poskurica B, Misericocchi G. Surfactant administration for neonatal respiratory distress does not improve lung interstitial fluid clearance: Echographic and experimental evidence. *Journal of Perinatal Medicine* 2010; **38**: 557–63.
- 283 Perri A, Tana M, Riccardi R, *et al.* Neonatal lung ultrasonography score after surfactant in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatric Pulmonology* 2020; **55**: 116–21.
- 284 Avni EF, Cassart M, de Maertelaer V, Rypens F, Vermeylen D, Gevenois PA. Sonographic prediction of chronic lung disease in the premature undergoing mechanical ventilation. *Pediatric Radiology* 1996; **26**: 463–9.
- 285 Pieper CH, Smith J, Brand EJ. The value of ultrasound examination of the lungs in predicting bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Radiology* 2004; **34**: 227–31.
- 286 Gao S, Xiao T, Ju R, Ma R, Zhang X, Dong W. The application value of lung ultrasound findings in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Translational pediatrics* 2020; **9**: 93–100.
- 287 Abdelmawla M, Louis D, Narvey M, Elsayed Y. A Lung Ultrasound Severity Score Predicts Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology* 2019; **36**: 1357–61.
- 288 Alonso-Ojembarrena A, Lubián-López SP. Lung ultrasound score as early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatric pulmonology* 2019; **54**: 1404–9.

- 289 Loi B, Vigo G, Baraldi E, *et al.* Lung Ultrasound to Monitor Extremely Preterm Infants and Predict BPD: Multicenter Longitudinal Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; **203**: 1398–409.
- 290 Oulego-Erroz I, Alonso-Quintela P, Terroba-Seara S, Jiménez-González A, Rodríguez-Blanco S. Early assessment of lung aeration using an ultrasound score as a biomarker of developing bronchopulmonary dysplasia: a prospective observational study. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association* 2021; **41**: 62–8.
- 291 Liu X, Lv X, Jin D, Li H, Wu H. Lung ultrasound predicts the development of bronchopulmonary dysplasia: a prospective observational diagnostic accuracy study. *European journal of pediatrics* 2021; **2021**. doi:10.1007/s00431-021-04021-2.
- 292 Guslits BG, Gaston SE, Bryan MH, England SJ. Diaphragmatic work of breathing in premature human infants. *Journal of Applied Physiology* 1987; **62**: 1410–5.
- 293 Wolfson MR, Greenspan JS, Deoras KS, Allen JL, Shaffer TH. Effect of position on the mechanical interaction between the rib cage and abdomen in preterm infants. *Journal of Applied Physiology* 1992; **72**: 1032–8.
- 294 Sieck GC, Fournier M, Blanco CE. Diaphragm muscle fatigue resistance during postnatal development. *Journal of Applied Physiology* 1991; **71**: 458–64.
- 295 Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography. *Chest* 2009; **135**: 391–400.
- 296 Francis CA, Hoffer JA, Reynolds S. Ultrasonographic evaluation of diaphragm thickness during mechanical ventilation in intensive care patients. *American Journal of Critical Care* 2016; **25**: e1–8.
- 297 Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, *et al.* Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 642–9.
- 298 Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *European Respiratory Journal*. 2002; **20**: 1579–86.
- 299 Dinino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax* 2014; **69**: 423–7.

- 300 Rehan VK, Laiprasert J, Wallach M, Rubin LP, McCool FD. Diaphragm dimensions of the healthy preterm infant. *Pediatrics* 2001; **108**: E91.
- 301 El-Halaby H, Abdel-Hady H, Alsawah G, Abdelrahman A, El-Tahan H. Sonographic Evaluation of Diaphragmatic Excursion and Thickness in Healthy Infants and Children. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2016; **35**: 167–75.
- 302 Alonso-Ojembarrena A, Ruiz-González E, Estepa-Pedregosa L, Armenteros-López AI, Segado-Arenas A, Lubián-López SP. Reproducibility and reference values of diaphragmatic shortening fraction for term and premature infants. *Pediatric pulmonology* 2020; **55**: 1963–8.
- 303 El-Mogy M, El-Halaby H, Attia G, Abdel-Hady H. Comparative Study of the Effects of Continuous Positive Airway Pressure and Nasal High-Flow Therapy on Diaphragmatic Dimensions in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology* 2018; **35**: 448–54.
- 304 Radicioni M, Leonardi A, Lanciotti L, Rinaldi VE, Bini V, Camerini PG. How to improve CPAP failure prediction in preterm infants with RDS: a pilot study. *European Journal of Pediatrics* 2021; **180**: 709–16.
- 305 Bahgat E, El-Halaby H, Abdelrahman A, Nasef N, Abdel-Hady H. Sonographic evaluation of diaphragmatic thickness and excursion as a predictor for successful extubation in mechanically ventilated preterm infants. *European Journal of Pediatrics* 2021; **180**: 899–908.
- 306 Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2011; **100**: 219–27.
- 307 Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatric research* 1999; **46**: 641–3.
- 308 Langhammer K, Roth B, Kribs A, Göpel W, Kuntz L, Miedaner F. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *European Journal of Pediatrics* 2018; **177**: 1207–17.
- 309 Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. Lung disease in premature neonates: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; **25**: 1047–73.
- 310 Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary

- dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; **10**: CD001145.
- 311 O'Reilly M, Thébaud B. Stem cells for the prevention of neonatal lung disease. *Neonatology* 2015; **107**: 360–4.
- 312 Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, *et al.* rhIGF-1/rhIGFBP-3 in Preterm Infants: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *The Journal of pediatrics* 2019; **206**: 56-65.e8.
- 313 Semple T, Akhtar MR, Owens CM. Imaging Bronchopulmonary Dysplasia-A Multimodality Update. *Frontiers in medicine* 2017; **4**: 88.
- 314 Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020; **150**: 17–23.
- 315 Karisnan K, Bakker AJ, Song Y, Noble PB, Pillow JJ, Pinniger GJ. Interleukin-1 receptor antagonist protects against lipopolysaccharide induced diaphragm weakness in preterm lambs. *PloS one* 2015; **10**: e0124390.
- 316 Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *European Journal of Clinical Investigation* 2015; **45**: 204–14.
- 317 Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: Executive summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecology. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014; **210**: 387–97.
- 318 Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; **384**: 857–68.
- 319 Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology* 1996; **49**: 1373–9.
- 320 Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; **370**: 1453–7.

- 321 Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, *et al.* Lung ultrasound for early surfactant treatment: Development and validation of a predictive model. *Pediatric Pulmonology* 2021; **56**: 433–41.
- 322 McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2007; **92**: F424-7.
- 323 Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; **4**: CD010061.
- 324 Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; **1**: CD004213.
- 325 Ventilator-associated Pneumonia (VAP) | HAI | CDC. <https://www.cdc.gov/hai/vap/vap.html> (accessed May 15, 2021).
- 326 Corsini I, Parri N, Ficial B, Dani C. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatric Pulmonology*. 2020; **55**: 1550–62.
- 327 Iovine E, Nenna R, Bloise S, *et al.* Lung Ultrasound: Its Findings and New Applications in Neonatology and Pediatric Diseases. *Diagnostics* 2021; **11**: 652.
- 328 Fei Q, Lin Y, Yuan TM. Lung Ultrasound, a Better Choice for Neonatal Pneumothorax: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2021; **47**: 359–69.
- 329 Gulczyńska E, Szczapa T, Hożejowski R, Borszewska-Kornacka MK, Rutkowska M. Fraction of Inspired Oxygen as a Predictor of CPAP Failure in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *Neonatology* 2019; **116**: 171–8.
- 330 Janssen LC, van der Spil J, van Kaam AH, *et al.* Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2019; **104**: F636–42.
- 331 Quarato CMI, Venuti M, Sacco M, Sperandeo M. B-lines score: Artifacts as a sign of neonatal specific disease? *Pediatric Pulmonology*. 2020; **55**: 1868–70.
- 332 Khemani RG, Patel NR, Bart RD, Newth CJL. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the Pao₂/fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest* 2009; **135**: 662–8.

- 333 Badurdeen S, Kamlin COF, Rogerson SR, *et al.* Lung ultrasound during newborn resuscitation predicts the need for surfactant therapy in very- and extremely preterm infants. *Resuscitation* 2021; **162**: 227–35.
- 334 Abdel-Hady H, Bahgat E, El-Halaby H, Abdelrahman A, Nasef N. Reply to the correspondence letter by Alonso-Ojembarrena, Almudena and Oulego-Erroz, Ignacio: How to improve precision and reliability of diaphragm ultrasonographic measurements in newborns. *European Journal of Pediatrics*. 2021; **180**: 1325–6.
- 335 Alonso-Ojembarrena A, Oulego-Erroz I. How to improve precision and reliability of diaphragm ultrasonographic measurements in newborns. *European Journal of Pediatrics*. 2021; **180**: 1323–4.
- 336 De Luca D, Yousef N. Pharmaceutical Expenditure Is Unchanged with Ultrasound-Guided Surfactant Administration. *American journal of perinatology* 2020; **2021**. doi:10.1055/S-0040-1715821.
- 337 Foglia EE, Jensen EA, Kirpalani H. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2017; **37**: 1171–9.
- 338 Alonso-Ojembarrena A, Serna-Guerediaga I, Aldecoa-Bilbao V, *et al.* The predictive value of lung ultrasound scores in developing bronchopulmonary dysplasia: a prospective multicenter diagnostic accuracy study. *Chest* 2021; **21**: 00468–2.
- 339 Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, *et al.* Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study. *The Lancet Child & adolescent health* 2018; **2**: 350–9.
- 340 Svedenkrans J, Stoecklin B, Jones JG, Doherty DA, Pillow JJ. Physiology and Predictors of Impaired Gas Exchange in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019; **200**: 471–80.
- 341 Nobile S, Marchionni S, Vento G, *et al.* New Insights on Early Patterns of Respiratory Disease among Extremely Low Gestational Age Newborns. *Neonatology* 2017; **112**: 53–9.
- 342 Woods PL, Stoecklin B, Woods A, Gill AW. Early lung ultrasound affords little to the prediction of bronchopulmonary dysplasia. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2021; **2020**. doi: 10.1136/archdischild-2020-320830.
- 343 Guillot M, Guo T, Ufkes S, *et al.* Mechanical Ventilation Duration, Brainstem Development, and Neurodevelopment in Children Born

- Preterm: A Prospective Cohort Study. In: *Journal of Pediatrics*. Mosby Inc., 2020: 87-95.e3.
- 344 Vliegthart RJS, Onland W, van Wassenaer-Leemhuis AG, de Jaegere APM, Aarnoudse-Moens CSH, van Kaam AH. Restricted ventilation associated with reduced neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Neonatology* 2017; **112**: 172–9.
- 345 Keller RL, Feng R, DeMauro SB, *et al.* Bronchopulmonary Dysplasia and Perinatal Characteristics Predict 1-Year Respiratory Outcomes in Newborns Born at Extremely Low Gestational Age: A Prospective Cohort Study. *Journal of Pediatrics* 2017; **187**: 89-97.e3.
- 346 Villosis M, Barseghyan K, Ambat M, Rezaie K, Braun D. Rates of Bronchopulmonary Dysplasia Following Implementation of a Novel Prevention Bundle. *JAMA network open* 2021; **4**: e2114140.
- 347 Steinhorn R, Davis JM, Göpel W, *et al.* Chronic Pulmonary Insufficiency of Prematurity: Developing Optimal Endpoints for Drug Development. *Journal of Pediatrics* 2017; **191**: 15-21.e1.
- 348 Escourrou G, de Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2016; **105**: e237–9.
- 349 Szymońska I, Wentrzyńska Ł, Jagła M, *et al.* Lung ultrasound reduces the number of chest X-rays in newborns with pneumothorax. *Developmental period medicine* 2019; **23**: 172–7.
- 350 Gao YQ, Qiu RX, Liu J, Zhang L, Ren XL, Qin SJ. Lung ultrasound completely replaced chest X-ray for diagnosing neonatal lung diseases: a 3-year clinical practice report from a neonatal intensive care unit in China. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2020; **2020**: 1–8.
- 351 Mazmanyanyan P, Kerobyan V, Shankar-Aguilera S, Yousef N, de Luca D. Introduction of point-of-care neonatal lung ultrasound in a developing country. *European Journal of Pediatrics* 2020; **179**: 1131–7.

Anexo 1. Aprobación del comité de ética local.

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

NEUS RIBA GARCIA, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

CÓDIGO:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

Tipo	Subtipo	Versión
Protocolo		Versión 1. Octubre 2017.

TÍTULO: UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR Y DIAFRAGMÁTICA EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO MUY PREMATURO
PROMOTOR: FUNDACIÓN ADOLFO VALLS. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEONATOLOGÍA
INVESTIGADOR PRINCIPAL: VICTORIA ALDECOA BILBAO

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran adecuadas.
- Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.
- Que dicho estudio cumple con las obligaciones establecidas por la normativa de investigación y confidencialidad que le son aplicables.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

y hace constar que:

Mod_04 (V3 de 29/06/2016)

Reg. HCB/2018/0332
PR

Página 1/2

1º En la reunión celebrada el día 22/03/2018, acta 6/2018 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º El CEIC del Hospital Clínic i Provincial, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

3º Listado de miembros:

Presidente:

- BEGOÑA GÓMEZ PÉREZ (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)

Vicepresidente:

- JOAQUIM FORÉS I VIÑETA (Médico Traumatólogo, HCB)

Secretario:

- NEUS RIBA GARCIA (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Vocales:

- ITZIAR DE LECUONA (Jurista, Observatorio de Bioética y Derecho, UB)
- MONTSERRAT GONZALEZ CREUS (Trabajadora Social, Servicio de Atención al Usuario, HCB)
- JOSE RIOS GUILLERMO (Estadístico. Plataforma de Estadística Médica. IDIBAPS)
- OCTAVI SANCHEZ LOPEZ (Representante de los pacientes)
- MARIA JESÚS BERTRAN LUENGO (Médico Epidemiólogo, HCB)
- JOAQUÍN SÁEZ PEÑATARO (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)
- SERGIO AMARO DELGADO (Médico Neurólogo, HCB)
- JULIO DELGADO GONZÁLEZ (Médico Hematólogo, HCB)
- EDUARD GUASCH I CASANY (Médico Cardiólogo, HCB)
- VIRGINIA HERNANDEZ GEA (Médico Hepatólogo, HCB)
- NURIA SOLER BLANCO (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)
- MARINA ROVIRA ILLAMOLA (Farmacéutico Atención Primaria, CAP Eixample)
- JOSE LUIS BLANCO ARÉVALO (Médico Medicina Interna, HCB)
- MIRIAM MÉNDEZ GARCÍA (Abogada, HCB)
- MERCÈ VIDAL FLOR (Enfermera, HCB)

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Barcelona, a 27 de marzo de 2018



Mod_04 (V3 de 29/06/2016)

Reg. HCB/2018/0332

PR

Página 2/2

Anexo 2. Primer artículo: Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Borràs-Novell C, Izquierdo Renau M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés M. Lung ultrasound for early surfactant treatment: Development and validation of a predictive model. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(2):433-441.

Received: 1 September 2020 | Revised: 15 November 2020 | Accepted: 1 December 2020

DOI: 10.1002/ppul.25216

ORIGINAL ARTICLE: NEONATAL LUNG DISEASE



Lung ultrasound for early surfactant treatment: Development and validation of a predictive model

Victoria Aldecoa-Bilbao MD¹ | Carla Balcells-Esponera MD² |
Ana Herranz Barbero MD, PhD¹ | Cristina Borràs-Novell MD¹ |
Montserrat Izquierdo Renau MD, PhD² | Martín Iriondo Sanz MD, PhD³ |
M^oDolors Salvia Roigés MD, PhD¹

¹Department of Neonatology, Hospital Clinic Barcelona, BCNatal—Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Barcelona, Spain

²Department of Neonatology, Hospital Sant Joan de Déu, BCNatal—Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Barcelona, Spain

³Department of Neonatology, Hospital Sant Joan de Déu, BCNatal—Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, University of Barcelona (UB), Barcelona, Spain

Correspondence

Victoria Aldecoa-Bilbao, MD, Sabino Arana 1, 08028 Barcelona, Spain.
Email: valdecoa@clinic.cat

Funding information

Spanish Society of Neonatology (SENeo), Grant/Award Number: Adolfo Vallís grant RespiSurf 2017

Abstract

Aim: To develop and validate a feasible predictive model for early surfactant treatment in very preterm infants (VPI) admitted with respiratory distress syndrome (RDS).

Methods: Preterm infants less than 32 weeks of gestation with RDS and stabilized with noninvasive ventilation in delivery room were recruited (January 2018–April 2020). Clinical data, chest X-ray (CXR) score, respiratory support, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio (SF ratio), lung ultrasound (LUS) score, and diaphragmatic thickening fraction (DTF) were recorded at 60–120 min of life. Oxygen threshold for surfactant administration was fraction of inspired oxygen more than 30%; ultrasound findings were blinded. Logistic regression models using a stepwise selection of variables were developed in the derivation cohort. Coefficients from these models were applied to the validation cohort and a diagnostic performance was calculated.

Results: A total of 144 VPI with a mean gestational age of 28.7 ± 2.2 weeks were included (94 into the derivation cohort, 50 into the validation cohort); 37 required surfactant treatment (25.7%). Gestational age, SF ratio, LUS score, CXR score, and Silverman score were related to surfactant administration ($R^2 = .823$). Predictors included in the final model for surfactant administration were SF ratio and LUS score ($R^2 = .783$) with an area under the receiver operating characteristic (AUC) = 0.97 (95% confidence interval [CI]: 0.93–1.00) in the derivation cohort and an AUC = 0.95 (95% CI: 0.85–0.99) in the validation cohort. By applying our predictive model, 26 patients (70.2%) would have been treated with surfactant earlier than 2 h of life.

Conclusion: The predictive model showed a high diagnostic performance and could be of value to optimize early respiratory management in VPI with RDS.

KEYWORDS

lung ultrasound, predictive model, preterm infant, pulmonary surfactant, respiratory distress syndrome

1 | INTRODUCTION

Despite the improvement of perinatal care, respiratory distress syndrome (RDS) is still a major cause of morbidity and mortality in very preterm infants (VPI), 18%–35% developing bronchopulmonary dysplasia (BPD).¹ Early selective surfactant administration has shown a decrease in lung injury in preterm infants on respiratory support for RDS.² Current recommendations for optimal management of preterm infants with RDS include surfactant administration when intubation is necessary for stabilization at birth.³ For spontaneously breathing newborns, stabilization with continuous positive airway pressure (CPAP) and less invasive surfactant therapy (LISA) have shown a reduction in BPD at 36 weeks.^{4,5}

Although international consensus guidelines are available, there are important variations in respiratory care among neonatal units and the most acceptable criteria for surfactant therapy in preterm infants are still based on the need for intubation in the delivery room, fraction of inspired oxygen (FIO₂), work of breathing and chest X-ray (CXR) findings.⁶ Classical radiological findings in RDS are decreased pulmonary expansion, symmetric, and generalized reticulogranular lung opacities and air bronchograms,⁷ but improvements in perinatal medicine including antenatal steroids and early pulmonary recruitment with CPAP, make RDS grading on CXR difficult. Moreover, RDS can have variable presentations that can be misinterpreted or overlapped with other conditions.

Ultrasound is quick to perform, dynamic, and avoids ionizing radiation. It can assess lung aeration and diaphragm function during the same examination. Diaphragmatic dysfunction is a known cause of respiratory failure in the critically ill adult.⁸ Diaphragmatic ultrasound may be also useful in VPI to evaluate diaphragmatic activity, monitor respiratory workload and muscle fatigue, and predict respiratory failure. Since most very preterm births are related to chorioamnionitis,⁹ inflammation can exacerbate diaphragmatic dysfunction.¹⁰ Evidence of the accuracy of lung ultrasound (LUS) for diagnosis and monitoring respiratory diseases in neonates is also growing.^{11,12} In the past few years, many studies have demonstrated the accuracy of LUS to predict surfactant treatment^{13–16} using a semiquantitative LUS score to assess lung aeration. However, most of these studies explore anterior and lateral fields and reported different LUS score cut-off points to guide surfactant replacement.

The aim of the study was to identify clinical and echographic predictors for surfactant treatment in the first 2 h of life in VPI with RDS stabilized with CPAP, and to develop and validate a feasible predictive model to guide early respiratory management.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Patient population

This prospective observational study was conducted from January 2018 to April 2020 at Hospital Clínic Barcelona (Barcelona, Spain), a Level 3 hospital with 550 annual admissions to the neonatal unit.

TRIPOD guidelines were followed, our local ethical committee approved the study (HCB 2018/0332) and written informed consents from parents were obtained.

Inborn patients with gestational age (GA) between 23⁰ and 31⁶ weeks admitted to the neonatal intensive care unit and requiring noninvasive ventilation for RDS were eligible for recruitment. The diagnosis of RDS was made by the attending neonatologist according to clinical signs (shallow breathing, tachypnea, grunting, nasal flaring, sub, and intercostal retractions) and CXR findings (low lung volume and diffuse reticulogranular ground glass appearance with air bronchograms). Exclusion criteria were refusing to participate in the study, resolution of respiratory distress and removal of respiratory support and surfactant administration before performing the LUS.

2.2 | Clinical management

Antenatal management of VPI included treatment with steroids, magnesium sulphate and antibiotics in case of premature rupture of membranes or intraamniotic infection. Delivery room stabilization included placental transfusion through delay cord clamping and plastic wrap. Spontaneously breathing infants up to 30 weeks of gestation were stabilized with humidified CPAP via face mask. Intermittent positive pressure with a peak inspiratory pressure of 20–25 cmH₂O was started in apneic or bradycardic infants. Initial FIO₂ for resuscitation was 30% and then titrated to achieve oxygen saturation of 90% at 10 min of life based on preductal pulse oximetry (Masimo SET).

At admission, CPAP was continued via nasal mask with a positive end expiratory pressure (PEEP) between 6 and 8 cmH₂O with a variable flow generator (Infant Flow, Vyair Medical or Fabian, Acutronic Medical Systems). Pacifiers were used to reduce leaks and the oxygen saturation target range was 90%–95%. Intravenous caffeine and parenteral nutrition were also started at admission.

Indications for surfactant therapy (200 mg/kg; Curosurf, Chiesi Pharmaceuticals) in infants on CPAP were CXR images suggestive of RDS,⁷ signs of respiratory distress and FIO₂ more than 30%. Intubation and mechanical ventilation were considered in case of respiratory failure (frequent apneic episodes, insufficient respiratory drive and/or respiratory acidosis with capillary pH < 7.20) and/or hemodynamic instability needing inotropes. Respiratory management during hospital stay was made according to local protocols.

2.3 | Chest-X-ray

CXR was requested by the neonatologist in charge of the patient if oxygen was required and/or noninvasive ventilation was still needed on arrival to the unit. At the end of the recruitment period, two neonatologists blind to the patient data calculated the CXR score (0–8 points) adapted from Perri et al.¹³ (0 = normal radiolucent lung fields with sharp cardiac and diaphragmatic margins; 1 = slightly reduced radiolucency with still sharp cardiac and diaphragmatic

margins; 2 – markedly reduced radiolucency with retained cardiac and diaphragmatic margins; 3 – severely reduced radiolucency with air bronchogram and blurred cardiac and diaphragmatic margins; 4 – almost completely white lung fields with or without air bronchogram and barely visible cardiac and diaphragmatic margins).

2.4 | Lung ultrasound

The LUS was performed (Siemens Acuson X300) between 60 and 120 min of life by the principal investigator before surfactant administration and the images were not available for the neonatologist in charge.

Patients were in supine position and slightly lying on the side of the taken view. Each lung was divided in three areas (anterior at mid-clavicular line, lateral at anterior axillary line, and posterior at posterior axillary line) and examined using a linear probe (VF 13–5 MHz) and through longitudinal orientation. Six clips of 6 s each were taken on B-mode and with the single focus placed at the pleural level. Aseptic measures, warmed gel, oral colostrum, or sucrose administration and containment were used to ensure patient comfort while performing the ultrasounds. A semiquantitative LUS score (0–18 points) was also calculated at the end of the recruitment period by two neonatologists blind to the clinical data. LUS score was adapted from Brat et al.¹⁷ (0 – A-lines and pulmonary sliding; 1 – more than three B-lines, A-lines could be present; 2 – compact B-lines without consolidation, absence of A-lines. 3 – confluent B-lines or white lung with subpleural or focal consolidations). A modified LUS score (0–12 points) including only two scans of each hemithorax (anterior and lateral) was also calculated.

2.5 | Diaphragmatic ultrasound

To assess diaphragmatic thickening fraction (DTF) a diaphragmatic ultrasound was performed just after the LUS. A longitudinal scan at the right midaxillary line (zone of apposition), with the same probe and on M-mode was recorded. Diaphragmatic thickness in millimeters was measured at the end of inspiration (dti) and at the end of expiration (dte). Clinicians were also blind to diaphragmatic ultrasound findings and at the end of the recruitment period, the principal investigator evaluated the CXR and LUS images from the recordings and scores, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio (SF ratio) and DTF [(dti – dte/dte) × 100] were calculated.

Demographic data, laboratory findings, respiratory variables, and outcomes were collected. GA was defined according to post-menstrual date and first trimester ultrasonographic findings,¹⁸ and small for gestational age according to Intergrowth21st project curves.¹⁹ Respiratory and heart rates, Silverman score (0–10), oxygen saturation, FiO_2 , type of respiratory support and the level of mean airway pressure (MAP) in cmH_2O were also recorded at 60–120 min of life, coinciding with the performance of the LUS. Time and type of surfactant delivery (endotracheal tube or thin catheter),

duration of respiratory support and other respiratory variables were also recorded.

2.6 | Sample size and statistical analysis

For an outcome (surfactant administration) with an estimated prevalence of 30%, an expected sensitivity and specificity of 90% ($\pm 10\%$) and 20% losses, a sample size of 110 patients was calculated as required for the derivation cohort.²⁰ After developing the predictive model, all inborn VPI requiring noninvasive ventilation for RDS with CXR and LUS recordings available were included into the validation cohort.

Demographic data, clinical features and outcomes were presented as mean and SD or median with interquartile range [25th–75th centile]. Univariate analysis included χ^2 test or Fisher's exact test, for categorical comparisons, and t Student or Mann–Whitney test for continuous variables. Correlations between MAP, SF ratio, scores, and DTF were assessed with the Pearson correlation coefficient. Interobserver agreement for CXR and LUS scores was evaluated using weighted Cohen's kappa coefficients. Diagnostic performance of the best predictors was calculated, and Youden's J statistic was performed to select the optimal cut-off point. Multivariable analysis by stepwise logistic regression was used and models that could best predict surfactant administration were built based on the final regression model and the direction of effects. Goodness-of-fit models were assessed by Nagelkerke's R^2 and Hosmer-Lemeshow test. Diagnostic accuracy (area under the receiver operating characteristic or AUC), sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive (LR+) and negative likelihood ratios (LR–) for surfactant administration were assessed in the derivation and validation cohorts. 95% Confidence interval were calculated. All hypothesis tests were two-sided and $p < .05$ was considered statistically significant. All data were analyzed using SPSS 22.0 (IBM).

3 | RESULTS

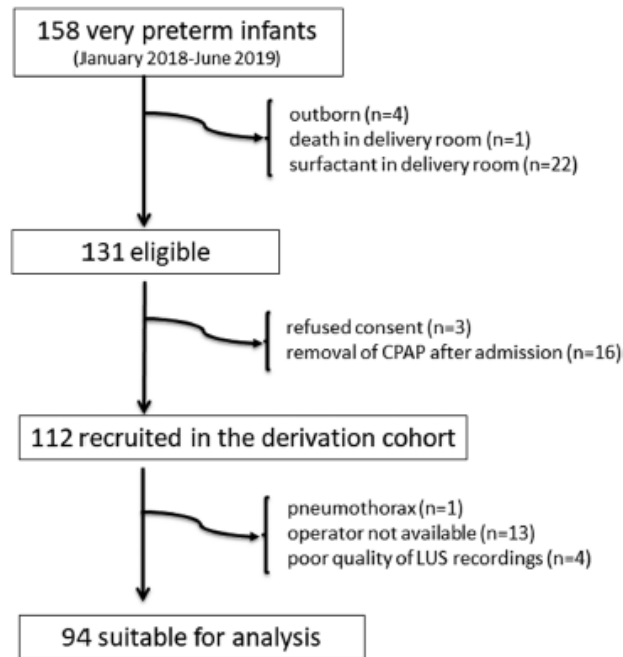
Over the study period, 208 VPI were admitted, 162 of them were eligible for recruitment, and 144 patients were finally included (94 into the derivation cohort, 50 into the validation cohort). Figure 1 shows the flow chart of derivation cohort.

3.1 | Predictors of surfactant therapy in the derivation cohort

Surfactant was required in 23 patients (24.5%) of the derivation cohort with a median time of administration of 6 h of life [25th–75th centile: 2.5–24]; only in six cases before 2 h of life (26.1%).

Table 1 summarizes demographic and respiratory data according to surfactant treatment of VPI on noninvasive ventilation for RDS,

FIGURE 1 Flow chart of the derivation cohort. CPAP, continuous positive airway pressure; LUS, lung ultrasound



finding significant differences in GA, Silverman score, SF ratio, CXR, and LUS scores. Interobserver agreement was good both for LUS score ($k = 0.85$) and for CXR score ($k = 0.83$).

Dti measurements were significantly correlated with GA ($r = .34$; $p = .012$) and birth weight ($r = .33$; $p = .014$), but there was no correlation between DTF and GA, Silverman, CXR, or LUS scores. We also found a significant correlation between LUS score and MAP ($r = .33$; $p = .001$), Silverman score ($r = .41$; $p < .001$) and CXR score ($r = .55$; $p < .001$). SF ratio was better correlated with LUS score ($r = .70$; $p < .001$) than with CXR score ($r = .47$; $p < .001$).

The best predictors for surfactant treatment were: LUS score with an AUC = 0.95 (0.90–0.99), $p < .001$ and a cut-off point > 8 (Se: 87% [68–95], Sp: 83% [73–90], PPV: 63% [46–77], NPV: 95% [87–98], LR+: 5.2, and LR-: 0.16) and SF ratio with an AUC = 0.91 (0.84–0.99), $p < .001$ and a cut-off point < 370 (Se: 78% [58–90], Sp: 94% [86–98], PPV: 82% [61–93], NPV: 93% [85–97], LR+: 14.0, and LR-: 0.23). Six patients with FIO_2 less than 25% at 60–120 min received surfactant and 12 patients with a LUS score of more than 8 never received surfactant because they never reached the FIO_2 more than 30% threshold. Figure 2 represents the relation between the LUS score (A1) and the SF ratio (A2) at 60–120 min of life and the predicted probability of surfactant treatment in VPI on non-invasive ventilation for RDS.

We found a good correlation between the LUS score and the modified LUS score ($r = .97$; $p < .001$). The odds ratio for modified

LUS score was 1.57 (1.17–2.12), $p = .003$ and the AUC was 0.92 (0.86–0.98), $p < .001$ with a cut-off point more than 4 (Se: 87% [68–95], Sp: 76% [65–84], PPV: 54% [38–69], NPV: 95% [86–98], LR+: 3.6, and LR-: 0.17).

The AUC for CXR score was 0.81 (0.71–0.91), $p < .001$ with a cut-off point of more than 3 (Se: 56% [37–74], Sp: 87% [78–93], PPV: 59% [39–77], NPV: 86% [76–92], LR+: 4.5, and LR-: 0.50).

Silverman score with an AUC = 0.75 (0.63–0.86); $p < .001$; GA with an AUC = 0.62 (0.47–0.77), $p = .082$ and DTF with an AUC = 0.60 (0.43–0.76), $p = .239$ did not accurately predict the need for surfactant treatment.

3.2 | Development of the predictive model in the derivation cohort

Prediction models for surfactant administration after stepwise logistic regression in the derivation cohort are represented in Table 2. The diagnostic performance of the maximum regression model showed an AUC = 0.98 (0.95–1.00), $p < .001$ and $R^2 = .823$; Hosmer-Lemeshaw $p = .992$. The final regression model after stepwise regression including SF ratio and LUS score showed an AUC = 0.97 (0.93–1.00), $p < .001$ and $R^2 = .783$; Hosmer-Lemeshaw $p = .501$. The regression equation for surfactant treatment in the final model was: $1.063 + (0.559 \times \text{LUS score}) - (0.19 \times \text{SF ratio})$.

TABLE 1 Baseline characteristics, respiratory status at 60–120 min of life and outcomes of VPI on noninvasive ventilation for RDS according to surfactant treatment (derivation cohort)

	Surfactant administration		p Value
	No (n = 1)	Yes (n = 23)	
Gestational age (weeks)	29.0 ± 2.1	27.9 ± 2.6	.035
Birth weight (grams)	1175 ± 314	1066 ± 397	.182
Male sex	31 (43.7)	12 (52.2)	.637
Antenatal steroids (≥2 doses)	61 (85.9)	19 (82.6)	.699
Cesarean delivery	49 (69.0)	16 (69.6)	.960
SGA	10 (14.1)	2 (8.7)	.501
Multiple gestation	20 (28.2)	10 (43.5)	.171
Oligoamnios	5 (8.6)	1 (5.9)	.714
Apgar score (5 min)	9 [8–10]	8 [7–9]	.046
Histological chorioamnionitis	27 (43.5)	11 (52.4)	.483
pH at admission	7.28 ± 0.9	7.21 ± 0.9	.004
pCO ₂ at admission	49 ± 11	53 ± 12	.218
Silverman score (0–10) ^a	1 [0–2]	3 [2–5]	<.001
Heart rate ^a	146 ± 15	151 ± 18	.214
Respiratory rate ^a	55 ± 15	61 ± 17	.117
FiO ₂ ^a	22 ± 2	28 ± 5	<.001
SF ratio ^a	445 ± 41	325 ± 72	<.001
MAP (cmH ₂ O) ^a	5.8 ± 1.0	6.5 ± 1.5	.013
CXR score (0–8)	2 [2, 3]	4 [2–6]	<.001
LUS score (0–18) ^a	4 [2–7]	14 [10–18]	<.001
Modified LUS score (0–12) ^a	3 [0–4]	9 [5–12]	<.001
Diaphragm dti (mm) ^a	1.27 ± 0.65	1.28 ± 0.44	.970
Diaphragm dte (mm) ^a	0.84 ± 0.33	0.79 ± 0.27	.625
Diaphragm thickening fraction (%)	33 ± 11	37 ± 13	.209
Mechanical ventilation (any)	6 (8.5)	9 (39.1)	<.001
Mechanical ventilation at DOL 7	2 (2.8)	5 (21.7)	.003
Pneumothorax	1 (1.4)	1 (4.3)	.396
Days on noninvasive ventilation	5 ± 10	18 ± 17	<.001
Oxygen at 28 days	13 (18.8)	13 (59.1)	<.001
Oxygen at 36 weeks PMA	2 (2.9)	4 (18.2)	.012

Note: Values are expressed as mean ± SD, median [25th–75th centile] or number (%).

Abbreviations: CXR, chest X-ray; dti, diaphragmatic thickness at end of expiration; dte, diaphragmatic thickness at end of inspiration; DOL, day of life; FiO₂, fraction of inspired oxygen; LUS, lung ultrasound; MAP, mean airway pressure; PMA, postmenstrual age; RDS, respiratory distress syndrome; SF, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen; SGA, small for gestational age; VPI, very preterm infant.

^aAssessed at 60–120 min of life.

The predictive model with the modified LUS score and SF ratio showed a $R^2 = .700$, $p < .001$, Hosmer-Lemeshow $p = .032$.

3.3 | Accuracy of the multivariate predictive model in the validation cohort

Coefficients obtained from the final model including SF ratio and LUS score in the derivation cohort were used to test the accuracy of the predictive model in the validation cohort. For that purpose, we developed a risk calculator (available on: <https://1drv.ms/x/s!Arjk183HIXSngP8TWb8O6oi6Ztdw3w2e-gNCMxP>).

This calculator returns the message surfactant “yes” or “no” based on a predicted probability cut-off for surfactant administration more than 20%.

Baseline characteristics and respiratory outcomes of the derivation and validation cohorts are summarized in Table 3. Both cohorts were similar except for SF ratio at admission, significantly lower in the patients of the validation cohort. The prediction according to the risk calculator showed a high diagnostic performance in the validation cohort with an AUC = 0.95 (0.85–0.99), $p < .001$. The diagnostic accuracy of the two models is shown in Table 4. According to the likelihoods obtained in the validation cohort, if the model was tested in a VPI with RDS and a priori risk of 30% for surfactant treatment, the posttest probability would increase to 93.5% if the calculator result is “yes” and would decrease to 2.9% if the calculator result is “no”. By applying our predictive model, 26 patients (70.2%) would have been treated with surfactant earlier than 2 h of life.

4 | DISCUSSION

We developed and validated a feasible predictive model in VPI with RDS requiring noninvasive ventilation that could help clinicians to optimize respiratory management with only two variables assessed at 60–120 min of life: SF ratio and LUS score. The good diagnostic performance observed in the study might encourage neonatologists to integrate the use of LUS examination in the respiratory assessment of VPI at admission.

LUS has been proved to be useful for respiratory management in neonates.^{11,21,22} The accuracy of the prediction of the LUS score for surfactant treatment found in our study is consistent with previous publications.^{13–15} Despite using a different probe and the presence of few variations in LUS examinations, we found a similar LUS score cut-off point more than 8 for surfactant treatment and almost the same diagnostic accuracy when comparing with De Martino et al.¹⁴ We also assessed the accuracy of a simplified and quicker modified LUS score based on only four views to reduce the duration of the procedure, finding a good diagnostic accuracy with a cut-off point more than 4 for surfactant treatment. Nevertheless, our preferred method for surfactant delivery is the LISA technique and, to be

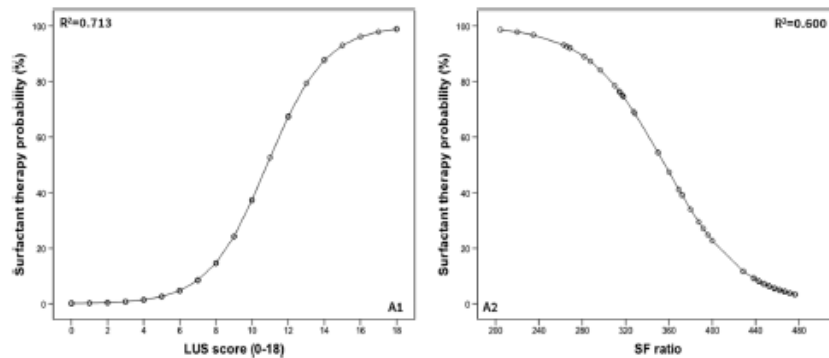


FIGURE 2 Graphic representation of the relation between the LUS score (A1) and the SF ratio (A2) at 60–120 min of life and the predicted probability of surfactant treatment in VPI on noninvasive ventilation for RDS. LUS score OR = 1.86 (95% CI 1.40–2.47), $p < .001$ and SF ratio OR = 0.97 (95% CI 0.96–0.98), $p < .001$. Abbreviations: CI, confidence interval; LUS, lung ultrasound; OR, odds ratio; R^2 , Nagelkerke's coefficient; RDS, respiratory distress syndrome; SF ratio, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen; VPI, very preterm infants

successful, it is important to fully explore the posterior areas looking for consolidations.²³ Its presence requires optimization of lung recruitment either increasing PEEP or even considering intubation in the more immature infants before surfactant administration. Otherwise, in VPI on noninvasive ventilation, surfactant would not be able to reach the collapsed areas of the lung and there would be a high risk of LUSA failure.²⁴

CXR also showed a good accuracy for surfactant administration, but with lower sensitivity and predictive values compared with LUS as reported by Perri et al.¹³ Although CXR is useful to diagnose RDS in VPI and to assess lung overdistention, it is more time consuming and has disadvantages linked to radiation exposure.

The good accuracy of SF ratio found in the study is not surprising since FIO_2 is the main factor for surfactant administration and a good predictor of CPAP failure.²⁵ SF ratio is a reliable noninvasive marker for PaO_2/FIO_2 in children with acute RDS²⁶ but there is little evidence of its usefulness in neonates. This marker in combination with the LUS score could identify those patients who might benefit from

the surfactant administration from a lower threshold. Clinical and perinatal variables did not predict accurately the need for surfactant treatment in our study. The high rate of antenatal steroids, the assessment of Silverman score in VPI on CPAP and having excluded patients intubated in delivery room may have influenced these results, and yet may be very useful in other settings as reported by Nanda et al.²⁷

Despite very few studies have evaluated the diaphragmatic function in VPI on noninvasive ventilation, the diaphragmatic measurements found in our study are consistent with the previous publications.^{28–30} We also found a significant positive correlation between diaphragmatic thickness and anthropometric data as reported,³¹ but we did not find association between DTF and MAP, LUS score, SF ratio, or need for surfactant treatment when assessed in the first 2 h of life and after caffeine administration. It is unknown if the results could have been different if DTF assessment had been immediately before surfactant administration or intubation in infants with respiratory failure.

TABLE 2 Multivariable prediction models for surfactant administration in VPI on noninvasive ventilation for RDS

Maximum model ($R^2 = .823$)*			Model 1 ($R^2 = .807$)*			Final model ($R^2 = .783$)*		
Variables	OR (95% CI)	p Value	Variables	OR (95% CI)	p Value	Variables	OR (95% CI)	p Value
LUS score	1.85 (1.22–2.82)	.004	LUS score	1.68 (1.19–2.39)	.003	LUS score	1.75 (1.25–2.45)	.001
SF ratio	0.97 (0.95–0.99)	.012	SF ratio	0.98 (0.97–0.99)	.011	SF ratio	0.98 (0.97–0.99)	.006
CXR score	1.94 (0.89–4.23)	.096	CXR score	1.95 (0.87–4.36)	.105			
Silverman score	0.61 (0.30–1.23)	.170						
GA	1.08 (0.73–1.59)	.693						

Abbreviations: CI, confidence interval; CXR, chest X-ray; GA, gestational age (weeks); LUS, lung ultrasound; OR, odds ratio; R^2 , Nagelkerke's coefficient; RDS, respiratory distress syndrome; SF ratio, saturation of oxygen/fraction of inspired oxygen; VPI, Very preterm infants.

* $p < .001$ According to the likelihood ratio test.

TABLE 3 Baseline characteristics and outcomes in the derivation and validation cohorts

	Derivation cohort (n = 94)	Validation cohort (n = 50)	p Value
Gestational age (weeks)	29.0 [26.9–30.6]	28.6 [27.1–31.0]	.999
Birth weight (grams)	1125 [860–1359]	1100 [875–1418]	.981
Male sex	43 (45.7)	26 (52.0)	.589
Antenatal steroids (≥2 doses)	80 (85.1)	48 (96.0)	.089
Cesarean delivery	65 (69.1)	30 (60.0)	.358
SGA	12 (12.8)	14 (28.0)	.042
Oligoamnios	6 (6.4)	5 (10.0)	.654
Multiple gestation	30 (31.9)	15 (30.0)	.962
Apgar score (5 min)	9 [8–10]	9 [8–9]	.884
Histological chorioamnionitis	38 (40.4)	24 (48.0)	.486
SF ratio at admission	416 ± 72	366 ± 79	<.001
Surfactant administration	23 (24.5)	14 (28.0)	.794
LISA technique	18 (78.3)	10 (71.4)	.922
Mechanical ventilation (any)	15 (16.0)	11 (22.0)	.503
Oxygen at 28 days	26 (27.7)	23 (46.0)	.043
Oxygen at 36 weeks PMA	6 (6.4)	10 (20.0)	.028

Note. Values are expressed as mean ± SD, median [25th–75th centile] or number (%).

Abbreviations: LISA, less invasive surfactant therapy; LUS, lung ultrasound; PMA, postmenstrual age; SF ratio, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen; SGA, small for gestational age.

LUS is quick, dynamic, and safe for preterm infants but requires specific conditions ensuring patient comfort. It requires a standardized protocol to avoid hypothermia with clip recordings and image reviewing outside the incubator. Performing LUS between 60 and 120 min of life allows a better assessment of the lung pattern due to the delayed airway liquid clearance in preterm infants.^{32,33} Although we found a good interobserver agreement for LUS score as previously published,^{13,34} lung and diaphragmatic ultrasound in VPI are not yet standardized examinations in most neonatal intensive care units and despite a short learning curve, expertise is required to quickly acquire the images in extremely preterm infants and to correctly identify characteristic signs and patterns. LUS score is useful in RDS because its homogenous pattern, but in cases with coexisting conditions such as pneumothorax it cannot be considered. We also acknowledge some limitations to thickness and thickening fraction measurements because they can be difficult to assess in VPI with respiratory distress and high respiratory rates and the reproducibility may be poor in not skilled neonatologists.³⁰

TABLE 4 Diagnostic accuracy of the predictive model for surfactant administration in the derivation and validation cohorts

	Surfactant administration	
	Derivation cohort (n = 94)	Validation cohort (n = 50)
AUC (95% CI)	0.97 (0.93–1.00)	0.95 (0.85–0.99)
Efficiency, %	91	96
Sensitivity, % (95% CI)	96 (79–99)	93 (69–99)
Specificity, % (95% CI)	90 (83–96)	97 (86–99)
Positive predictive value, % (95% CI)	76 (61–89)	93 (65–99)
Negative predictive value, % (95% CI)	98 (90–99)	97 (69–99)
Positive LR	9.7	33.4
Negative LR	0.048	0.074

Abbreviations: AUC, area under curve; CI, confidence interval; LR, Likelihood ratio.

LUS can optimize the timing of surfactant administration as reported in the ESTER study.²⁶ By applying our predictive model to the whole cohort, 26 patients (70.2%) would have been treated before as recommended. Despite an earlier surfactant administration in the ESTER period, the authors found no differences in the need for a second dose of surfactant, days of oxygen or BPD when comparing both periods. In a recent study published by Rodríguez-Fanjul et al.³⁶ surfactant was administered before 3 h of life in all VPI with RDS using only LUS score to guide treatment and without finding significant differences in surfactant treatment between groups. The main concern when using only an echographic criteria to guide surfactant administration is the treatment of some patients that could have been managed with noninvasive ventilation only. In our study, 12 patients in the derivation cohort exhibit a LUS score more than 8 in the first 2 h of life but never received surfactant because they never reached the FiO_2 threshold. It is unclear if these patients could have benefited of surfactant treatment or not. Although there is evidence of the benefits of early surfactant administration,² the studies included in the Cochrane review are in mechanically ventilated patients and focused in assessing mortality and chronic lung disease. It is uncertain if these results could be replicated nowadays in settings providing a high level of perinatal care, but it is likely that an early surfactant administration using minimally invasive techniques could lead to less respiratory failure and the role of the LUS in deciding the best method to deliver surfactant deserves further investigation.

Optimizing antenatal care, avoiding intubation in delivery room, caffeine and early surfactant with a less invasive technique when needed, are proven strategies or "bundles" to reduce BPD.^{5,37} Categorizing a continuous variable leads to loss of information and can reduce the validity of the conclusions derived from a single study. The main strength of the study is to build and validate a predictive

model to develop a risk calculator which is an easy way to integrate the clinical and echographic markers and quickly transfer these findings into clinical practice. We also acknowledge some limitations; the study population may not be representative of all VPI with RDS due to the exclusion of the patients intubated in the delivery room and we did not assess the interobserver agreement of DTF measurements.

In conclusion, we developed a feasible predictive model for early surfactant treatment in VPI with RDS to help in clinical decision-making. Future studies are warranted to validate these findings in larger cohorts and to develop better predictive models. They ideally could be used not only for surfactant management but also to identify patients at risk of BPD and to determine whether this more individualized approach could improve long term respiratory outcomes in VPI.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the participating families and the clinical staff for their support and to Professor Josep Figueras Aloy for his insightful discussions. Funds for this study were granted by the Spanish Neonatology Society (Adolfo Valls grant RespiSurf 2017).

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflict of interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Victoria Aldecoa-Bilbao: conceptualization (lead); data curation (lead); formal analysis (lead); funding acquisition (lead); investigation (lead); methodology (lead); project administration (lead); software (lead); writing original draft (lead); writing review and editing (equal). Carla Balcells-Espenera: conceptualization (supporting); data curation (supporting); formal analysis (supporting); funding acquisition (supporting); methodology (supporting); project administration (supporting); writing review and editing (supporting). Ana Herranz Barbero: conceptualization (supporting); data curation (supporting); formal analysis (supporting); funding acquisition (supporting); methodology (supporting); project administration (supporting); writing review & editing (supporting). Montserrat Izquierdo Renau: conceptualization (supporting); data curation (supporting); formal analysis (supporting); funding acquisition (supporting); investigation (supporting); methodology (supporting); writing original draft (supporting); writing review and editing (supporting).

ORCID

Victoria Aldecoa-Bilbao  <http://orcid.org/0000-0002-2737-1149>

REFERENCES

1. Leroy S, Caumette E, Waddington C, Hébert A, Brant R, Lavoie PM. A time-based analysis of inflammation in infants at risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2018;192:60-65.
2. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):CD001456.
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome—2019 update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450.
4. Langhammer K, Roth B, Kribs A, Gopel W, Kuntz L, Miedaner F. Treatment and outcome data of very low birth weight infants treated with less invasive surfactant administration in comparison to intubation and mechanical ventilation in the clinical setting of a cross-sectional observational multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1207-1217.
5. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):F17-F23.
6. Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr*. 2012;161(4):585-588.
7. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(4):1047-1073.
8. Zambon M, Greco M, Bocchino S, Cabrini L, Beccaria PF, Zangrillo A. Assessment of diaphragmatic dysfunction in the critically ill patient with ultrasound: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):29-38.
9. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;150(1):17-23.
10. Karislan K, Bakker AJ, Song Y, Noble PB, Pillow JJ, Pinrigr GJ. Interleukin-1 receptor antagonist protects against lipopolysaccharide induced diaphragm weakness in preterm lambs. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124390.
11. Razak A, Faden M. Neonatal lung ultrasonography to evaluate need for surfactant or mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;105(2):164-171.
12. Rodríguez-Fanjul J, Balcells C, Aldecoa-Bilbao V, Moreno J, Iriando M. Lung Ultrasound as a predictor of mechanical ventilation in neonates older than 32 Weeks. *Neonatology*. 2016;110(3):198-203.
13. Perri A, Riccardi R, Iannotta R, et al. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(9):1231-1236.
14. De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Lung ultrasound score predicts surfactant need in extremely preterm neonates. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180463.
15. Gregorio-Hernández R, Arriaga-Redondo M, Pérez-Pérez A, Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M. Lung ultrasound in preterm infants with respiratory distress: experience in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2020;179(1):81-89.
16. Pang H, Zhang B, Shi J, Zang J, Qiu L. Diagnostic value of lung ultrasound in evaluating the severity of neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Radiol*. 2019;116:186-191.
17. Brat R, Yousef N, Kifia R, Reynaud S, Shankar Aguilera S, De Luca D. Lung ultrasonography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):e151797.
18. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2014;123(5):1070-1082.
19. Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age

- and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-868.
20. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-1379.
 21. Corsini I, Parri N, Gozzini E, et al. Lung ultrasound for the differential diagnosis of respiratory distress in neonates. *Neonatology*. 2019;115(1):59-67.
 22. El Amrousy D, Elgendy M, Eltomey M, Elmashad AE. Value of lung ultrasonography to predict weaning success in ventilated neonates. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2452-2456.
 23. Quarato CMI, Venuti M, Sacco M, Sperandio M. B-lines score: artifacts as a sign of neonatal specific disease? *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):1868-1870.
 24. Janssen LCE, Van Der Spil J, Van Kaam AH, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(6):F636-F642.
 25. Gulczyńska E, Szczapa T, Hożejowski R, Borszewska-Kornacka MK, Rutkowska M. Fraction of inspired oxygen as a predictor of CPAP failure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a prospective multicenter study. *Neonatology*. 2019;116(2):171-178.
 26. Khemani RG, Patel NR, Bart RD, Newth CJL. Comparison of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio and the Pao₂/fraction of inspired oxygen ratio in children. *Chest*. 2009;135(3):662-668.
 27. Nanda D, Nangia S, Thukral A, Yadav C. A new clinical respiratory distress score for surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress. *Eur J Pediatr*. 2020;179(4):603-610.
 28. Rehan VK, Laiprasert J, Wallach M, Rubin LP, McCool FD. Diaphragm dimensions of the healthy preterm infant. *Pediatrics*. 2001;108(5):e91.
 29. El-Mogy M, El-Halaby H, Attia G, Abdel-Hady H. Comparative study of the effects of continuous positive airway pressure and nasal high-flow therapy on diaphragmatic dimensions in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2018;35(5):448-454.
 30. Alonso-Ojembarrena A, Ruiz-González E, Estepa-Pedregosa L, Armenteros-López AJ, Segado-Arenas A, Lubián-López SP. Reproducibility and reference values of diaphragmatic shortening fraction for term and premature infants. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(8):1963-1968.
 31. El-Halaby H, Abdel-Hady H, Alsawah G, Abdelrahman A, El-Tahan H. Sonographic evaluation of diaphragmatic excursion and thickness in healthy infants and children. *J Ultrasound Med*. 2016;35(1):167-175.
 32. Cattarossi L, Copetti R, Poskurica B, Miserocchi G. Surfactant administration for neonatal respiratory distress does not improve lung interstitial fluid clearance: echographic and experimental evidence. *J Perinat Med*. 2010;38(5):557-563.
 33. Blank DA, Omar Farouk Kamlin C, Rogerson SR, et al. Lung ultrasound immediately after birth to describe normal neonatal transition: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F157-F162.
 34. Brusa G, Savoia M, Vergine M, Bon A, Copetti R, Cattarossi L. Neonatal lung sonography: interobserver agreement between physician interpreters with varying levels of experience. *J Ultrasound Med*. 2015;34(9):1549-1554.
 35. Raschetti R, Yousef N, Vigo G, et al. Echography guided surfactant therapy to improve timeliness of surfactant replacement: a quality improvement project. *J Pediatr*. 2019;212:137-143.
 36. Rodríguez-Fanjul J, Jordan I, Balaguer M, Batista-Muñoz A, Ramon M, Bobillo-Perez S. Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomised controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(12):1913-1920.
 37. Foglia EE, Jensen EA, Kirpalani H. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol*. 2017;37(11):1171-1179.

How to cite this article: Aldecoa-Bilbao V, Balcalls-Esponera C, Herranz Barbero A, et al. Lung ultrasound for early surfactant treatment: development and validation of a predictive model. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56:433-441. <https://doi.org/10.1002/ppul.25216>

Anexo 3. Segundo artículo: Aldecoa-Bilbao V, Velilla M, Teresa-Palacio M, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Sin-Soler M, Iriondo Sanz M, Salvia Roigés M^aD. Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors in very preterm infants. Neonatology (aceptado para publicación 2021). doi: 10.1159/000517585.

Title: Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors in very preterm infants

Decision correspondence

Decision: **Accept**

Date of decision: 2021-06-03

Decision email title: Accept manuscript

Decision email text: Manuscript: NEO-2021-2-21/R2 RESUBMISSION - Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors in very preterm infants

Authors: Victoria Aldecoa-Bilbao (Corresponding Author), Mar Velilla (Co-author), Marta Teresa-Palacio (Co-author), Carla Balcells-Esponera (Co-author), Ana Herranz-Barbero (Co-author), Maria Sin-Soler (Co-author), Martín Iriondo-Sanz (Co-author), Maria Dolors Salvia-Roigés (Co-author)

Date submitted: 2021-06-02

Dear Dr. Aldecoa-Bilbao,

We are pleased to inform you that your manuscript Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and predictors in very preterm infants has been accepted for publication and passed on to our Production Editing Department. You will hear from a production editor in due course.

Social media channels offer a platform to increase the visibility of your published research. We have created a visual you can use when communicating your published paper with Karger Publishers on social media. You can find it under the section "How to Achieve Maximal Awareness of Your Article" at https://www.karger.com/Resources/Authors?utm_source=external&utm_medium=email&utm_campaign=ArticleVisuals. Don't forget to tag us in your posts.

We hope you will continue to submit work from your group to the Neonatology in the future and thank you for your valuable contribution .

With kind regards,

Christian P. Speer, MD FRCPE
Professor of Pediatrics
University Children's Hospital Würzburg
D-97080 Würzburg (Germany)

1 *Research Article*

2 *Lung ultrasound in bronchopulmonary dysplasia: patterns and*
3 *predictors in very preterm infants.*

4

5 Victoria Aldecoa-Bilbao^a, Mar Velilla^b, Marta Teresa-Palacio^a, Carla Balcells Esponera^b, Ana Herranz
6 Barbero^a, María Sin-Soler^c, Martín Iriondo Sanz^{b,c}, M^aDolors Salvia Roigés^a

7

8 ^a Neonatology Department, Hospital Clínic Barcelona. BCNatal (Barcelona Center for Maternal-Fetal
9 and Neonatal Medicine). Barcelona, Spain.

10 ^b Neonatology Department, Hospital Sant Joan de Déu, BCNatal (Barcelona Center for Maternal-Fetal
11 and Neonatal Medicine). Barcelona, Spain.

12 ^c Faculty of Medicine. University of Barcelona (UB), Barcelona, Spain.

13

14 Short Title: Lung ultrasound findings in bronchopulmonary dysplasia.

15 Corresponding Author:

16 Victoria Aldecoa-Bilbao

17 Neonatology Department. Hospital Clínic Barcelona. BCNatal (Barcelona Center for Maternal-Fetal and
18 Neonatal Medicine).

19 Sabino Arana 1, 08028 Barcelona, Spain.

20 Tel: +34 932275600/+34 676557696

21 E-mail: valdecoa@clinic.cat

22 Number of Tables: 3.

23 Number of Figures: 3.

24 Word count: 2497.

25 Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, Lung ultrasound, Mechanical ventilation, Preterm infant,
26 Respiratory insufficiency, Surfactant.

27 **Abstract**

28 Introduction: Lung ultrasound (LUS) is useful for respiratory management in very preterm infants
29 (VPI), but little is known about the echographic patterns in bronchopulmonary dysplasia (BPD), the
30 relation between the image findings and the severity of the disease and its long-term outcomes. We
31 aim to describe LUS patterns in BPD and analyze the accuracy of LUS to predict the need for respiratory
32 support at 36 weeks postmenstrual age in VPI.

33 Methods: preterm infants ≤ 30.6 weeks of gestational age were recruited. LUS was performed at
34 admission, at 7th and 28th day of life (DOL) with a standardized protocol (6 zones: anterior, lateral,
35 posterior fields). Clinical data, respiratory outcomes and image findings were recorded.

36 Results: 89 patients were studied. Infants with BPD had significantly higher LUS score at admission, at
37 7th and 28th DOL. Patients with BPD exhibited more consolidations and pleural line abnormalities at 7th
38 and 28th DOL compared with those without BPD ($p < 0.001$), regardless of the definition used for BPD.
39 LUS at 7th DOL predicted *NICHD 2001-BPD* with $R^2 = 0.522$; $AUC = 0.87$ (0.79-0.94), $p < 0.001$ and with
40 $R^2 = 0.315$; ($AUC = 0.80$ (0.70-0.90), $p < 0.001$). A model including mechanical ventilation > 5 days, oxygen
41 therapy for 7 days and LUS score at 7th DOL accurately predicted the need for respiratory support at
42 36 weeks PMA ($R^2 = 0.655$; $p < 0.001$) with an $AUC = 0.90$ (0.84-0.97), $p < 0.001$.

43 Conclusion: LUS score, pleural line abnormalities and consolidations can be useful to diagnose BPD in
44 VPI and to predict its severity after the first week of life.

45

46

47 **Introduction**

48 One of the main morbidities associated with extreme prematurity is bronchopulmonary dysplasia
49 (BPD)[1], affecting up to 40% preterm infants under 28 weeks gestational age (GA) [2], with high
50 variability among centers and geographic regions[3]. Antenatal steroids, early surfactant
51 administration, less aggressive ventilation, and caffeine[4–6] have increased the survival of very
52 preterm infants (VPI) but not improved respiratory outcomes[7]. This "new BPD" characterized by an
53 arrest of the alveolar and vascular distal growth of the lung[8] is related to respiratory morbidity
54 during childhood and adult life[9]. Although BPD definition is evolving[10], current definitions based
55 on respiratory support at 36 weeks postmenstrual age (PMA) may not reflect the wide spectrum of
56 the disease: they do not include preterm infants needing respiratory support and oxygen during the
57 first month of life but not at 36 weeks PMA and neither those dying before 36 weeks PMA from
58 respiratory failure. As shown in recent studies, anti-inflammatory drugs[11,12] and emerging
59 therapies[13,14] could be effective in preventing BPD, but early markers of disease progression are
60 necessary.

61 Image diagnosis in BPD is challenging. Computed tomography (CT) is the gold standard, a sensitive
62 technique that has been shown to correlate with the clinical severity of BPD[15] but which is difficult
63 to routinely use due to its radiation. Chest x-ray (CXR) has been traditionally used in VPI with BPD, but
64 it may not detect early BPD changes. Lung ultrasound (LUS) is available at the bedside, can be rapidly
65 and serially performed, has a good interobserver agreement and avoids ionizing radiation. It can
66 assess dynamic changes over time and often detect them earlier than CXR. Recently, LUS has proven
67 to be useful for respiratory management in VPI[16] and seems to be a promising tool for BPD[17–19].
68 In this study we aim to compare LUS findings according to the diagnosis of BPD in VPI and to identify
69 early clinical and echographic markers of BPD development in these patients.

70

71 **Materials and Methods**

72 *Study design and patient population*

73 We conducted a prospective observational study (January 2018-April 2020) at Hospital Clinic
74 Barcelona, a hospital with 100 annual admissions of <32 weeks GA and/or birth weight <1500g.
75 STROBE guidelines were followed, the Ethical Review Board approved the study (HCB 2018/0332) and
76 written informed consents from parents were obtained.

77 Inborn patients 23.0-30.6 GA with signed informed consent were eligible for recruitment. Exclusion
78 criteria were major congenital malformations or chromosomopathies, transfer or discharge before

79 28th day of life (DOL), lack of available investigator to perform the LUS at 28th DOL and death before
80 discharge.

81 Clinical management

82 Spontaneously breathing infants were stabilized at birth with humidified CPAP via face mask[20]. On
83 admission, non-invasive ventilation (NIV) was continued via nasal mask with a positive end expiratory
84 pressure (PEEP) between 6-8 cmH₂O with a variable flow generator and oxygen saturation range of
85 90-95% on pulse oximetry. We used pacifiers to reduce leaks and prophylactic caffeine. CXR score was
86 recorded. Surfactant was administered in case of CXR images suggestive of RDS, signs of respiratory
87 distress and FiO₂>30%[22]. Echocardiographic screening for patent ductus arteriosus (PDA) was
88 requested at discretion of the neonatologist. Ibuprofen or acetaminophen at standard doses were
89 used in case of hemodynamically significant PDA (hs-PDA): ductus size >2 mm, unrestricted pulsatile
90 transductal flow (Vmax>1.8 m/s), LA/Ao >1.6, and reversal diastolic flow in the descending aorta, with
91 moderate-severe clinical repercussion[21]. Respiratory management was made according to local
92 protocol and postnatal steroids were administered in case of >10 consecutive days of mechanical
93 ventilation (MV) beyond the second week of life.

94 Lung Ultrasound

95 LUS were performed (Siemens Acuson X300, linear probe VF 13-5MHz) at admission, 7th and 28th DOL
96 according to a standardized protocol[22] and blind to clinicians. Patients were in supine position and
97 slightly lying on the side of the taken view. Each lung was divided in three areas (single focus at the
98 pleural line, B-mode, longitudinal section at anterior view at mid-clavicular line, lower-lateral view at
99 anterior axillary line, and lower-posterior view at posterior axillary line) and 6-second clips were
100 recorded. LUS score (0-18 points), abnormal pleural line (thickened, blurred, and fragmented or
101 irregular, present at least in ≥ 2 scanned areas) and characteristics of lung consolidations: type
102 (subpleural if small and without visible air bronchogram or focal if visible air bronchograms) and size
103 in millimeters (measured in longitudinal view) were described at the end of the recruitment by two
104 investigators. Disagreements were resolved by consensus.

105 Variables and outcomes definitions

106 Demographic data, laboratory findings at admission, respiratory variables and outcomes during
107 admission were collected. MV, oxygen saturation, FiO₂, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen
108 ratio (SF ratio) respiratory support and mean airway pressure (MAP) were also recorded at each time
109 point. BPD was defined according to the NICHD 2001 workshop[1] and Jensen 2019 definition[10].
110 Time of surfactant administration, duration of respiratory support, total fluids, weight z-scores and

111 PMA at discharge were also recorded. Ventilator associated pneumonia (VAP) was defined using the
112 CDC criteria.

113 Statistical analysis

114 Demographic data, clinical and echographic features were summarized. Univariate analysis was
115 performed (Chi-square test and ANOVA or Kruskal-Wallis test as appropriate). Multivariate analysis
116 (logistic regression) was performed to assess the association between clinical and echographic
117 findings and BPD. Correlation between LUS scores and SF ratio, days of oxygen, days of MV and MAP
118 were assessed (Rho Spearman). Diagnostic performance of the best predictors of BPD was calculated
119 using the area under the receiver operating characteristic (AUC) curve, sensitivity (Se), specificity (Sp),
120 positive (PPV) and negative predictive values (NPV), positive (LR+) and negative likelihood ratios (LR-
121). Models that could best predict BPD were built based on the final regression model and the direction
122 of effects. Goodness-of-fit models were assessed by Nagelkerke's R² and Hosmer-Lemeshow test. All
123 hypothesis tests were two-sided, p-value<0.05 was considered statistically significant and data was
124 analyzed using IBM SPSS 22.0 (IBM Corporation, USA).

125 **Results**

126 Over the study period, 161 VPI ≤30.6 weeks were admitted and 152 were eligible for recruitment. 20
127 patients died before 36 weeks PMA at a median age of 6 days (Fig.1) .

128 Respiratory status and outcomes according to BPD diagnosis

129 89 VPI with a median GA of 28.1 [26.7-29.8] weeks were studied. BPD was diagnosed in 41 according
130 to the NICHD 2001-BPD definition (18 mild, 23 moderate) and in 23 according to the Jensen 2019-BPD
131 definition (all grade I). Twenty-six patients (29.1%) needed MV during their admission and 10 were
132 discharged home on oxygen. Patients who developed BPD were significantly more immature and
133 critically ill, needing more often surfactant and PDA treatment (Table 1). The median time of PDA
134 medical treatment was 7 days [5-14], without significant differences between patients with or
135 without BPD. Patients with BPD exhibited higher CXR and LUS scores at admission with lower SF ratio
136 at each time point and were discharged home later. Male sex and days of MV were significantly
137 different between groups only according to the Jensen 2019-BPD definition.

138 LUS findings in BPD

139 Mean LUS scores were significantly higher in patients with BPD at 7th and 28th DOL(Fig. 2). We found
140 a positive correlation at 7th DOL between LUS score and SF ratio (rho=0.619; p<0.001), days of oxygen
141 (rho=0.640, p<0.001) and MAP (rho=0.375; p=0.004) but not with days of MV (rho=0.374, p=0.060).

142 Patients needing MV showed higher LUS scores (6 in non-MV and 9.5 in MV, $p<0.001$ at 7th DOL and 4
143 in non-MV and 6 in MV, $p=0.002$ at 28th DOL). Pleural abnormalities (thickened, blurred, irregular or
144 fragmented pleural line) and consolidations (subpleural and/or focal) found at 7th and 28th DOL were
145 significantly more frequent in BPD patients than in non-BPD (Table 2). All patients on MV on the day
146 of LUS examination (9 patients at 7th DOL, 1 patient at 28th DOL) exhibited lung consolidations. LUS
147 findings in BPD are described in Figure 3.

148 *Predictors of BPD*

149 Best predictors of BPD are shown in Table 3. LUS score at 7th DOL showed an AUC=0.87 (0.79-0.94),
150 $p<0.001$ to predict NICHD 2001-BPD with a cut-off point ≥ 8 , Se 70% (55-80), Sp 91% (79-96), PPV 89%
151 (74-95), NPV 74% (61-84), LR+ 7.58 and LR- 0.342. LUS score at 7th DOL showed an AUC=0.80 (0.70-
152 0.90), $p<0.001$ to predict Jensen 2019-BPD with a cut-off point ≥ 9 , Se 65% (45-81), Sp 82% (71-89),
153 PPV 56% (37-72), NPV 87% (77-93), LR+ 3.59 and LR- 0.425. After adjusting for GA and MV, only LUS
154 score at 7th DOL remained significant for NICHD 2001-BPD with an OR=1.52 (1.19-1.94), $p=0.001$ and
155 for Jensen 2019-BPD, with an OR=1.27 (1.02-1.59), $p=0.035$. A regression model including MV>5 days,
156 oxygen therapy for 7 days and LUS score at 7th DOL predicted the need of respiratory support at 36
157 weeks PMA after the first week of life with a $R^2=0.655$, Hosmer-Lemeshaw $p=0.944$, an AUC=0.90
158 (0.84-0.97), $p<0.001$ and Se 52% (33-71), Sp 98% (92-100), PPV 92% (67-99), NPV 86% (76-92), LR+
159 34.3 and LR- 0.486.

160 **Discussion**

161 Pleural abnormalities, B-line pattern, and presence of lung consolidations are the main LUS findings in
162 VPI developing BPD and can be identified as early as 7th DOL. LUS score can accurately predict BPD
163 regardless of the chosen definition. Moreover, a 6-zone LUS protocol including posterior axillary line
164 can be quickly performed avoiding excessive manipulations and can be more appropriate for VPI.
165 Despite an improvement in respiratory care over the past years, we found that GA and MV were still
166 the main determinants of BPD in VPI. A predictive model including MV>5 days, oxygen>7 days in
167 combination with a LUS score assessed at 7th DOL can accurately predict the need of respiratory
168 support at 36 weeks PMA beyond the first week of life. It may also be useful to identify high-risk
169 patients who can benefit from early BPD interventions to modify short and long-term respiratory
170 outcomes.

171 Our study agrees with previous publications, as we find that LUS score at 7th DOL is a good predictor
172 for BPD, even adjusted for GA and MV, with a similar accuracy [18,19]. Abdelmawla et al.[23] showed
173 an excellent AUC for LUS score on 7th DOL as a predictor of moderate-severe BPD, with a cut-off

174 point \geq 6. However, patients with hs-PDA who are known to be at high risk of moderate-severe BPD
175 were excluded. In fact, in our study, VPI evolving to BPD with clinically significant hs-PDA were likely
176 to be treated, but when adjusting for confounders, a treated hs-PDA was no longer significant. Oulego-
177 Eroz et al.[17] also found an excellent AUC for the LUS score to predict moderate-severe BPD with a
178 cut-off \geq 8. The good performance of their score may be due to a higher correlation with days of MV,
179 because it assessed more posterior fields and included few patients with mild BPD in the non-
180 significant BPD group.

181 BPD is a heterogenous disease with characteristic but non-specific lung findings and LUS patterns and
182 LUS score must be interpreted differently in patients on MV. In ventilated patients and in supine
183 position, aeration loss is more frequent in dependent lung regions. Within the first days of life, VPI are
184 in supine position due to the presence of umbilical catheters and the risk of intraventricular
185 haemorrhage. In these patients, consolidations and B-lines are common findings on LUS examination,
186 and it is difficult to determine its role in BPD development. Changes in the pleural line were also more
187 frequently seen in patients evolving to BPD, as a marker of inflammation of the underlying lung
188 structures, although its clinical relevance is not well known. Exploring fields beyond the posterior
189 axillary line can be disturbing for VPI in the first days, and as recently reported, adding posterior fields
190 to the LUS score did not significantly improve BPD prediction before 14th DOL[24]. Recently, Liu et
191 al.[25] found that adding clinical variables as GA and MV>6 days to the LUS score can improve the
192 prediction of BPD according to Jensen 2019 definition with an AUC of 0.86 using a 10 or 12-zones LUS
193 protocol. Our results are similar with a model including MV>5 days, oxygen>7 days and LUS score with
194 an AUC of 0.90 but with a 6-zone LUS protocol.

195 Using the Jensen-BPD 2019 definition led to identify more sicker and immature infants, excluding
196 those infants without respiratory support at 36 weeks PMA but with oxygen dependency for at least
197 28 days, infants with known impaired oxygenation[26] and an enhanced susceptibility to childhood
198 and adult chronic lung disease[27]. Those patients classified as mild BPD according to the NICHD 2001
199 definition also exhibited LUS abnormalities and showed lower SF ratios at 7th and 28th DOL. BPD
200 prediction is still challenging due to the lack of a standardized definition and objective diagnostic
201 criteria in the first week of life when treatments could be more effective.

202 The main limitation of the study is that our population may not be representative of all VPI as we did
203 not study patients with severe BPD. We did not measure pleural line thickness nor assess
204 echocardiographic signs of BPD development. Moreover, our sample size did not allow us to perform
205 any subgroup analysis.

206 **Conclusion**

207 We found that LUS is useful for the diagnosis of BPD as pleural line abnormalities, B-line pattern and
208 lung consolidations are common findings in VPI with BPD. Although MV and oxygen beyond the first
209 week of life are the main determinants of BPD, LUS score assessed at 7th DOL can be useful to predict
210 respiratory support at 36 weeks PMA. The optimal LUS score cut-off point may be influenced by the
211 number and location of the scanned areas, the case mix population, and the risk-benefit of the
212 interventions to treat BPD. Multicentric prospective studies in larger cohorts are needed to develop
213 point-of-care predictive models integrating clinical, biological and echographic findings to prevent BPD
214 development.

215 **Acknowledgment**

216 The authors are grateful to the participating families and the clinical staff for their support and to
217 Professor Josep Figueras Aloy for his insightful discussions.

218 **Statement of Ethics**

219 The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and applicable local
220 regulatory requirements after approval from the Institutional Review Boards (HCB-2018/0332).
221 Written informed consent was obtained from all parents.

222 **Conflict of Interest Statement**

223 The authors have no conflicts of interest to declare.

224 **Funding Sources**

225 Funds for this study were granted by the Spanish Neonatology Society (Adolfo Valls grant RespiSurf
226 2017).

227 **Author Contributions**

228 Victoria Aldecoa-Bilbao contributed to the study conceptualization and design, performed the lung
229 ultrasounds, revised the images, and scored the lung ultrasounds and the chest x-ray, contributed to
230 the data acquisition, conducted the initial analyses, interpreted the results, and drafted the first
231 version of the manuscript. Mar Velilla revised the images and scored the lung ultrasounds and the
232 chest x-ray, contributed to the data acquisition of the study, drafted the initial version of the
233 manuscript. Ana Herranz, Carla Balcells, María Sin and Marta Teresa contributed to the data
234 acquisition of the study and critically reviewed the manuscript. Marti Iriondo and M^{re}Dolors Salvia
235 reviewed and critically revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as
236 submitted.

References

- 237 1 Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and*
238 *Critical Care Medicine*. American Lung Association; 2001; pp 1723–9.
- 239 2 Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and
240 Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *New England Journal of Medicine*.
241 2017;376(7):617–28.
- 242 3 Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia
243 among extremely preterm infants: a systematic literature review. *Journal of Maternal-Fetal*
244 *and Neonatal Medicine*. 2021;34(11):1721-1731
- 245 4 Taha D, Kirkby S, Nawab U, Dysart KC, Genen L, Greenspan JS, et al. Early caffeine therapy for
246 prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Journal of Maternal-Fetal and*
247 *Neonatal Medicine*. 2014;27(16):1698–702.
- 248 5 Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant
249 administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory
250 distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood:*
251 *Fetal and Neonatal Edition*. 2017;102(1):F17–23.
- 252 6 Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited
253 ventilation for preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*.
254 2011;100(3):219–27.
- 255 7 Doyle LW, Carse E, Adams A-M, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY. Ventilation in Extremely
256 Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *New England Journal of Medicine*.
257 2017;377(4):329–37.
- 258 8 Jobe AJ. The new BPD: An arrest of lung development. *Pediatric Research*. 1999;46(6):641–3.
- 259 9 Gibson AM, Reddington C, McBride L, Callanan C, Robertson C, Doyle LW. Lung function in
260 adult survivors of very low birth weight, with and without bronchopulmonary dysplasia.
261 *Pediatric Pulmonology*. 2015;50(10):987–94.
- 262 10 Jensen E, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of
263 Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants an Evidence-based Approach. *American*
264 *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;200(6):751–9.
- 265 11 Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, el Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose
266 hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants
267 (PREMILOC): A double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *The Lancet*.
268 2016;387(10030):1827–36.
- 269 12 Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of
270 budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of*
271 *Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(1):86–95.

- 272 13 O'Reilly M, Thébaud B. Stem cells for the prevention of neonatal lung disease. *Neonatology*.
273 2015;107(4):360–4.
- 274 14 Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, Dani C, Ramenghi LA, Marlow N, et al. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in
275 Preterm Infants: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatrics*. 2019;206:56-
276 65.e8.
- 277 15 Semple T, Akhtar MR, Owens CM. Imaging bronchopulmonary dysplasia-A multimodality
278 update. *Frontiers in Medicine*. 2017;4(88):1.
- 279 16 Razak A, Faden M. Neonatal lung ultrasonography to evaluate need for surfactant or
280 mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in*
281 *Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2020;105(2):164-171.
- 282 17 Oulego-Erroz I, Alonso-Quintela P, Terroba-Seara S, Jiménez-González A, Rodríguez-Blanco S.
283 Early assessment of lung aeration using an ultrasound score as a biomarker of developing
284 bronchopulmonary dysplasia: a prospective observational study. *Journal of Perinatology*.
285 2020;41(1):62–8.
- 286 18 Alonso-Ojembarrena A, Lubián-López SP. Lung ultrasound score as early predictor of
287 bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatric Pulmonology*.
288 2019;54(9):1404–9.
- 289 19 Loi B, Vigo G, Baraldi E, Raimondi F, Carnielli VP, Mosca F, et al. Lung Ultrasound to Monitor
290 Extremely Preterm Infants and Predict BPD: Multicenter Longitudinal Cohort Study. *American*
291 *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020 DOI: 10.1164/rccm.202008-3131oc
- 292 20 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus
293 Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome-2019 Update. *Neonatology*.
294 2019;115(4):432–50.
- 295 21 McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: The
296 need for disease staging. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*.
297 2007;92(6):424–7.
- 298 22 Aldecoa-Bilbao V, Balcells-Esponera C, Herranz Barbero A, Borràs-Novell C, Izquierdo Renau
299 M, Iriondo Sanz M, et al. Lung ultrasound for early surfactant treatment: Development and
300 validation of a predictive model. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(2):433–41.
- 301 23 Abdelmawla M, Louis D, Narvey M, Elsayed Y. A Lung Ultrasound Severity Score Predicts
302 Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*.
303 2019;36(13):1357–61.
- 304 24 Alonso-Ojembarrena A, Serna-Guerediaga I, Aldecoa-Bilbao V, Gregorio-Hernández R,
305 Alonso-Quintela P, Concheiro-Guisán A, et al. The predictive value of lung ultrasound scores
306 in developing bronchopulmonary dysplasia: a prospective multicenter diagnostic study.
307 *Chest*. 2021 DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.066

- 308 25 Liu X, Lv X, Jin D, Li H, Wu H. Lung ultrasound predicts the development of
 309 bronchopulmonary dysplasia: a prospective observational diagnostic accuracy study.
 310 European Journal of Pediatrics. 2021. DOI: 10.1007/s00431-021-04021-2
- 311 26 Svedenkrans J, Stoecklin B, Gareth Jones J, Doherty DA, Jane Pillow J. Physiology and
 312 predictors of impaired gas exchange in infants with bronchopulmonary dysplasia. American
 313 Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019;200(4):471–80.
- 314 27 Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, Verheggen M, Logie KM, Pillow JJ, et al. Lung function
 315 trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort
 316 study. The Lancet Child and Adolescent Health. 2018;2(5):350–9.

Figure Legends

Fig. 1. Flow chart of the study population.

Fig. 2. LUS score (0-18) at admission, 7th and 28th DOL (boxplot with median and interquartile range) in VPI with BPD using two different BPD definitions (NICHD 2001 and Jensen 2019). LUS score were significantly lower in non-BPD infants compared with those with BPD in each time point and using both definitions ($p < 0.01$). Graphic representation of the association between LUS score at 7th DOL and the BPD development predicted probability.

Abbreviations. BPD: Bronchopulmonary dysplasia; DOL: Day of life; LUS: Lung ultrasound; R^2 : Nagelkerke's coefficient; VPI: Very preterm infants.

Fig 3. LUS findings at 7th DOL in VPI needing respiratory support at 36 weeks PMA. (A) Irregular and thickened pleural line with small subpleural nodules. (B) Blurred and thickened pleural line with multiple B-lines. (C) Fragmented pleural line with confluent B-lines and subpleural consolidations. (D) Fragmented and hypoechoic pleural line with focal consolidations with bronchogram and confluent B-lines.

Abbreviations. DOL: Day of life; LUS: Lung ultrasound; PMA: Postmenstrual age; VPI: Very preterm infants.

Table 1. Baseline characteristics at admission and outcomes of the study population.

	BPD (NICHD 2001)			BPD (Jensen 2019)		
	No (n=48)	Yes (n=41)	p-value	No (n=66)	Yes (n=23)	p-value
GA (weeks)	29.0±1.4	26.8±1.8	<0.001	28.4±1.7	26.7±2.2	<0.001
Birth weight (grams)	1163±314	853±252	<0.001	1077±320	856±284	<0.001
Male sex	20 (41.7)	22 (53.7)	0.259	27 (40.9)	15 (65.2)	0.044
Antenatal steroids (≥2 doses)	41 (85.4)	38 (92.7)	0.279	57 (86.4)	22 (95.7)	0.224
Cesarean delivery	29 (60.4)	23 (56.1)	0.680	42 (63.6)	10 (43.5)	0.091
SGA	11 (22.9)	11 (26.8)	0.670	15 (22.7)	7 (30.4)	0.461
Multiple gestation	12 (25.0)	8 (19.5)	0.536	14 (21.2)	6 (26.1)	0.630
Oligohydramnios	7 (14.6)	9 (22.0)	0.367	10 (15.2)	6 (26.1)	0.240
Histological chorioamnionitis	20 (41.7)	25 (61.0)	0.069	31 (47.0)	14 (60.9)	0.251
Apgar score 5 minutes	9 [8-10]	8 [7-9]	0.002	9 [8-10]	9 [7-9]	0.095
CRIB-I score	1 [1-3]	4 [2-7]	0.001	2 [1-4]	4 [2-7]	0.024
CRIB-II score	6.5 [4-9]	10 [9-13]	<0.001	8 [5-10]	12 [9-13]	0.001
Intubation in delivery room	2 (4.2)	10 (24.4)	0.005	5 (7.6)	7 (30.4)	0.006
Temperature (°C) on admission	36.9±0.7	36.7±0.7	0.215	36.9±0.7	36.7±0.8	0.348

pH	7.26±0.1	7.25±0.1	0.913	7.25±0.1	7.29±0.1	0.085
pCO ₂	47±12	51±16	0.155	48±12	51±19	0.467
Hemoglobin (g/L)	16.4±2.3	14.9±2.2	0.003	16.2±2.2	14.5±2.3	0.002
CXR score	1 [0-2]	4 [2-5]	<0.001	2 [0-3.3]	4 [3-5]	<0.001
LUS score	5 [2-9]	8.5 [6-14]	0.004	6 [3-12]	9 [7-12]	0.002
SF ratio	430±74	362±86	<0.001	419±74	340±95	<0.001
Surfactant administration	8 (16.7)	27 (65.9)	<0.001	17 (25.8)	18 (78.3)	<0.001
LISA	5 (71.4)	14 (51.9)	0.353	11 (68.8)	8 (44.4)	0.154
Surfactant (hours)	7.5 [1.3-22.8]	3.0 [1.0-5.0]	0.621	3.0 [0.6-14]	3.3 [1.8-9.1]	0.869
Treated hs-PDA	0 (0.0)	9 (34.6)	0.020	2 (8.3)	7 (50.0)	0.004
MV (any)	4 (8.3)	22 (53.7)	<0.001	8 (12.1)	18 (78.3)	<0.001
MV 7 th DOL	0 (0)	9 (22.0)	<0.001	0 (0)	9 (39.1)	<0.001
Postnatal steroids	0 (0.0)	7 (17.1)	0.003	0 (0)	7 (30.4)	<0.001
VAP	0 (0.0)	6 (14.6)	0.006	0 (0)	6 (26.1)	<0.001
Late onset sepsis	1 (2.1)	14 (34.1)	<0.001	4 (6.1)	11 (47.8)	<0.001
MV (days)	2 [1.3-2.8]	5 [2-17.8]	0.100	2.5 [1.3-3.8]	6.5 [2-21.8]	0.036
NIV (days)	3 [2-6]	28 [11.3-37.8]	<0.001	5 [2-12]	29.5 [20-44]	<0.001
Fall in weight z-score (36w PMA)	0.9±0.8	1.0±0.9	0.585	0.9±0.8	1.2±1.0	0.171
PMA at discharge	35.9±1.7	37.9±2.1	<0.001	36.2±1.8	38.7±2.3	<0.001

Values are expressed as mean \pm standard deviation, median [25th; 75th centile] or number (%).

Abbreviations. BPD: Bronchopulmonary dysplasia. CRIB: clinical risk index for babies; CXR: Chest X-ray; DOL: Day of life; GA: Gestational age; LISA: Less invasive surfactant administration; LUS: lung ultrasound; hs-PDA: hemodynamically significant patent ductus arteriosus; MAP: mean airway pressure. MV: Mechanical ventilation; NIV: Non-invasive ventilation; PMA: Postmenstrual age; SF: Oxygen saturation/fraction of inspired oxygen; SGA: Small for gestational age; VAP: Ventilator associated pneumonia.

Table 2. LUS findings and SF ratio at 7th and 28th DOL in VPI with BPD.

	BPD (NICHD 2001)			BPD (Jensen 2019)		
	No (n=48)	Yes (n=41)	p-value	No (n=66)	Yes (n=23)	p-value
At 7th DOL						
LUS score	5 [2-6]	10 [7-12]	<0.001	6 [3-8]	10 [7-12]	0.002
SF ratio	450±31	384±76	<0.001	436±45	370±85	<0.001
Thickened pleural line	17 (48.6)	33 (86.5)	<0.001	30 (57.7)	20 (100)	<0.001
Irregular pleural line	14 (40.0)	31 (83.8)	<0.001	27 (51.9)	18 (90.0)	0.003
Blurred pleural line	16 (45.7)	32 (86.5)	<0.001	28 (53.8)	20 (100)	<0.001
Fragmented pleural line	4 (11.4)	21 (56.8)	0.056	11 (21.2)	15 (75.0)	<0.001
Presence of consolidations	5 (14.3)	21 (56.8)	<0.001	11 (21.2)	15 (75.0)	<0.001
- subpleural	4 (11.4)	21 (56.8)	<0.001	10 (19.2)	15 (75.0)	<0.001
- focal with bronchogram (>1cm)	1 (2.9)	6 (16.2)	0.056	3 (5.8)	4 (20.0)	0.068
At 28th DOL						
LUS score	2 [1-6]	6 [6-10]	<0.001	4 [2-6]	8 [6-11]	<0.001
SF ratio	453±16	351±66	<0.001	435±43	323±65	<0.001
Thickened pleural line	13 (27.1)	34 (82.9)	<0.001	24 (36.4)	23 (100)	<0.001

Irregular pleural line	30 (62.5)	34 (82.9)	0.063	44 (66.7)	19 (82.6)	0.148
Blurred pleural line	13 (27.1)	34 (82.9)	<0.001	26 (39.4)	21 (91.3)	<0.001
Fragmented pleural line	8 (16.7)	24 (58.4)	<0.001	16 (24.2)	16 (69.6)	<0.001
Presence of consolidations	6 (12.5)	22 (53.7)	<0.001	12 (18.2)	16 (69.6)	<0.001
- subpleural	6 (12.5)	19 (46.3)	<0.001	13 (19.7)	12 (52.2)	<0.001
- focal with bronchogram (>1cm)	0 (0)	7 (17.1)	0.003	0 (0)	7 (30.4)	<0.001

Values are expressed as mean \pm standard deviation, median [25th; 75th centile] or number (%).

Abbreviations. BPD: Bronchopulmonary dysplasia; DOL: Day of life; LUS: Lung ultrasound; SF: Oxygen saturation/fraction of inspired oxygen; VPI: Very preterm infants.

Table 3. Predictors of BPD within the first week of life in VPI.

Variables	BPD (NICHD 2001)		BPD (Jensen 2019)	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
GA	0.47 (0.34 – 0.65)	<0.001	0.63 (0.47 – 0.83)	0.001
Male sex	1.62 (0.70 – 3.76)	0.260	2.71 (1.01 – 7.28)	0.048
Intubation in delivery room	7.42 (1.52 – 36.2)	0.013	5.34 (1.50 – 19.1)	0.010
Hb (g/dL) at admission	0.74 (0.60 – 0.91)	0.005	0.69 (0.53 – 0.89)	0.005
Surfactant administration	9.64 (3.56 – 26.1)	<0.001	10.28 (3.34 – 32.25)	<0.001
MV (days)	2.19 (1.26 – 3.79)	0.05	1.95 (1.32 – 2.88)	0.001
Treated hs-PDA	NA	NA	11.00 (7.58 – 65.7)	0.009
CXR score at admission	2.07 (1.51 – 2.84)	<0.001	1.56 (1.21 – 2.04)	0.001
LUS score at admission	1.14 (1.04 – 1.25)	0.004	1.11 (1.01 – 1.23)	0.032
LUS score 7 th DOL	1.75 (1.39 – 2.20)	<0.001	1.42 (1.19 – 1.69)	<0.001
Consolidations on LUS 7 th DOL	7.88 (2.50 – 24.8)	<0.001	11.18 (3.33 – 37.6)	<0.001
LUS score 28 th DOL	1.95 (1.47 – 2.58)	<0.001	1.53 (1.25 – 1.86)	<0.001
Consolidations on LUS 28 th DOL	8.11 (2.83 – 23.2)	<0.001	10.3 (3.47 – 30.5)	<0.001

Abbreviations. BPD: Bronchopulmonary dysplasia; CI: Confidence interval; CXR: Chest X-ray; DOL: Day of life; GA: Gestational age; LUS: Lung ultrasound; Hb: hemoglobin; hs-PDA: hemodynamically significant patent ductus arteriosus; MV: Mechanical ventilation; NA: Not applicable; OR: Odds Ratio; VPI: Very preterm infants.

