

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Utilidad de la ecografía pulmonar en el recién nacido  
prematuro con dificultad respiratoria**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Rebeca Gregorio Hernández**

DIRECTORES

**Manuel Ramón Sánchez Luna**  
**María Arriaga Redondo**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA PULMONAR EN EL  
RECIÉN NACIDO PREMATURO CON DIFICULTAD  
RESPIRATORIA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

REBECA GREGORIO HERNÁNDEZ

DIRECTORES:

Prof. Dr. Manuel Ramón Sánchez Luna  
Dra. María Arriaga Redondo









## **DEDICATORIA**

A mi padre, Ezequiel Gregorio. Gracias a tu confianza en mí, estoy aquí. Siguiendo tu consejo, elegí la carrera más bonita del mundo. Ojalá siguieras a mi lado. Te echo de menos cada día.

A mi madre, Maria Jesús Hernández, la mujer más admirable y valiente de mi vida, que me ha enseñado tanto, incansable luchadora y mi ejemplo a seguir.

A mis hermanas, María, Marina y Elisa. Cada una maravillosamente distinta. Por lo valientes que demostráis ser todos los días.

A Juanra. Por sacar lo mejor de mí, ayudarme a crecer, acompañarme y disfrutar conmigo en los buenos momentos y apoyarme y consolarme en los malos.



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores: Manuel Sánchez Luna, Jefe de Servicio de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón, quien me transmitió cada día su pasión por la Neonatología y de quien aprendí tanto. María Arriaga, gracias por acompañarme en esta aventura y por tu tesón y paciencia, tu espíritu de lucha es admirable.

A Alba Pérez, porque pese a todas las dificultades y el tiempo separadas, siempre estás ahí. Tengo mucha suerte de crecer como profesional a tu lado.

A todos mis compañeros del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús y del Servicio de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón por enseñarme a ser el médico que soy hoy; especialmente a Cristina Ramos y Ester Sanz por creer en mí.

A mi compañero David Arjona, de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Virgen de la Salud, quien me abrió los ojos a la ecografía torácica.

A la Dra. Alejandra López Aguado, del Servicio de Radiología Pediátrica del Hospital Gregorio Marañón, por su ayuda y consejos.

Al Dr. Constancio Medrano López, Jefe de Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón, por su colaboración para que este proyecto viera la luz.



## ABREVIATURAS

- μGy:** micrograys  
**°C:** grados Celsius  
**%:** porcentaje  
**+LR:** *positive likelihood ratio*  
**-LR:** *negative likelihood ratio*  
**A-a DO<sub>2</sub>:** gradiente alveoloarterial de oxígeno  
**AUC:** *area under curve*, área bajo la curva  
**ACM:** arteria cerebral media  
**ALARA:** *As Low As Reasonably Achievable*  
**ASUM:** *Australasian Society for Ultrasound in Medicine*  
**BLUE:** *Bedside Lung Ultrasound in Emergency*  
**BPEG:** bajo peso para la edad gestacional  
**CCI:** coeficiente de correlación intraclase  
**CO<sub>2</sub>:** dióxido de carbono  
**Cols:** colaboradores  
**COPD:** *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*  
**CPAPn:** *Nasal Continuous Positive Airway Pressure*  
**CRF:** capacidad residual funcional  
**CUSIC:** *Core Ultrasound Skills in Intensive Care*  
**DAP:** *ductus arterioso persistente*  
**dB:** decibelios  
**DBP:** displasia broncopulmonar  
**Ddv:** días de vida postnatal  
**DPPC:** dipalmitoilfosfatidilcolina  
**Dr.:** doctor  
**DR:** dificultad respiratoria  
**DS:** desviación estándar  
**EB:** exceso de bases  
**ECMO:** *Extracorporeal Membrane Oxygenation*  
**ECN:** enterocolitis necrotizante  
**e-FAST:** *Extended Focussed Assessment with Sonography in Trauma*  
**EFN:** ecocardiografía funcional neonatal  
**EG:** edad gestacional  
**EP:** ecografía pulmonar  
**EPM:** edad postmenstrual  
**ESICM:** *European Society of Intensive Medicine*  
**ESPNIC:** *European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care*  
**EtCO<sub>2</sub>:** presión parcial de dióxido de carbono espirado  
**ETT:** ecocardiograma transtorácico  
**FALLS:** *Fluid Administration Limited by Lung Sonography*  
**FATE:** *Focused Assessment with Transtoracic Echocardiography*  
**FEEL:** *Focused Echocardiography Evaluation in Life Support*  
**FiO<sub>2</sub>:** fracción inspirada de oxígeno  
**FL:** fosfolípido  
**FR:** frecuencia respiratoria  
**g:** gramos  
**GEIDIS:** Grupo Español de Investigación en Displasia Broncopulmonar

**GN:** gafas nasales  
**GRADE:** *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*  
**H:** horas  
**Hdv:** horas de vida postnatal  
**HIV:** hemorragia intraventricular  
**HTIC:** hipertensión intracraneal  
**Hz:** herzio  
**IC:** intervalo de confianza  
**ILA:** índice de líquido amniótico  
**ILCOR:** *International Liaison Committee on Resuscitation*  
**iNeo:** *International Network for Evaluating Outcomes of Neonates*  
**IO:** índice de oxigenación  
**kg:** kilogramo  
**LISA:** *Less Invasive Surfactant Administration*  
**m:** metro  
**Máx:** máximo  
**mg:** miligramo  
**MHz:** megaherzio  
**Mín:** mínimo  
**MIR:** médico interno residente  
**MIST:** *Minimally Invasive Surfactant Therapy*  
**ml:** mililitro  
**mm:** milímetro  
**mmHg:** milímetros de mercurio  
**mmol/L:** milimoles/litro  
**NASA:** *National Aeronautics and Space Administration*  
**nSIPPV:** *Nasal Synchronized Intermittent Positive Pressure Ventilation*  
**OAF:** oxigenoterapia de alto flujo  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**OR:** *odds ratio*  
**P:** percentil  
**P10:** percentil 10  
**P25:** percentil 25  
**P50:** percentil 50  
**P75:** percentil 75  
**PaCO<sub>2</sub>:** presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial  
**PaO<sub>2</sub>:** presión parcial de oxígeno en sangre arterial  
**PAD:** presión arterial diastólica  
**PAM:** presión arterial media  
**PAS:** presión arterial sistólica  
**PCR:** proteína C reactiva  
**PLAPS:** *Posterolateral Alveolar and/or Pleural Syndrome*  
**POCUS:** *point-of-care ultrasound*, ecografía en el punto de atención  
**PPI:** presión positiva intermitente  
**PRN:** peso al nacimiento  
**PSV:** ventilación con presión soporte  
**R<sup>2</sup>:** coeficiente de determinación

- RM:** resonancia magnética  
**RN:** recién nacido  
**RNPT:** recién nacido pretérmino  
**ROC:** *Receiver Operating Characteristics*  
**rpm:** respiraciones por minuto  
**Rx:** radiografía  
**SARS-CoV-2:** severe acute respiratory syndrome coronavirus 2  
**Sem:** semanas  
**seg:** segundo  
**SDR:** síndrome de distrés respiratorio  
**SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia  
**SENeo:** Sociedad Española de Neonatología  
**SEMICYUC:** Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias  
**SP-B:** proteína específica pulmonar B  
**SP-C:** proteína específica pulmonar C  
**SpO<sub>2</sub>:** saturación periférica de oxígeno  
**S/F:** índice saturación periférica de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno  
**T<sup>a</sup>:** temperatura  
**TC:** tomografía computarizada  
**TcCO<sub>2</sub>:** presión parcial transcutánea de dióxido de carbono  
**TT:** taquipnea transitoria neonatal  
**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos  
**UCIN:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal  
**US:** ultrasonido  
**VAFO:** ventilación de alta frecuencia oscilatoria  
**VILI:** *ventilator induced lung injury*  
**VG:** volumen garantizado  
**VM:** ventilación mecánica  
**VMC:** ventilación mecánica convencional  
**VP:** valor predictivo  
**VPP:** valor predictivo positivo  
**VPN:** valor predictivo negativo



## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN (Español e inglés)</b>	<b>21-26</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>29-83</b>
<b>2.1 Prematuridad: Definición e importancia</b>	
<b>2.1.1 Dificultad respiratoria en el prematuro</b>	
2.1.1.1 Definición y etiología	
2.1.1.2 Evaluación del paciente con dificultad respiratoria	
2.1.1.3 Diagnóstico diferencial de la dificultad respiratoria del prematuro	
2.1.1.4 Manejo de la dificultad respiratoria del prematuro	
2.1.1.4.1 Medidas intraútero	
2.1.1.4.2 Actuación en paritorio	
2.1.1.4.3 Manejo tras la reanimación en paritorio	
2.1.1.4.3.1 Soporte respiratorio	
2.1.1.4.3.2 Surfactante pulmonar	
2.1.1.4.3.3 Otras medidas	
2.1.1.4.4 Pronóstico del pretérmino con dificultad respiratoria	
<b>2.2 Los ultrasonidos y su uso en Medicina</b>	
2.2.1 Bases físicas de los ultrasonidos	
2.2.2 Estructura del ecógrafo. Modos ecográficos	
2.2.3 Artefactos ecográficos	
2.2.4 Uso de los Ultrasonidos en Medicina. Ventajas y limitaciones	
<b>2.3 Ecografía en el punto de atención</b>	
2.3.1 Ecografía en el punto de atención en Neonatología	
2.3.2 Ecografía pulmonar	
2.3.2.1 Técnica de la ecografía pulmonar	
2.3.2.2 Signos básicos en la ecografía pulmonar	
2.3.2.3 Ecografía pulmonar en el recién nacido con dificultad respiratoria	
<b>3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>85- 87</b>

## 4 METODOLOGÍA

89-104

- 4.1 Diseño del estudio
- 4.2 Periodo de estudio y ámbito del mismo
- 4.3 Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión
- 4.4 Variables de estudio
- 4.5 Ecografía pulmonar. *Score* ecográfico
- 4.6 Manejo respiratorio y tratamiento con surfactante
  - 4.6.1 Soporte respiratorio
  - 4.6.2 Tratamiento con surfactante
  - 4.6.3 Pruebas de imagen. Radiografía de tórax
- 4.7 Hoja de recogida de datos
- 4.8 Consideraciones éticas
- 4.9 Financiación
- 4.10 Análisis estadístico de los datos
  - 4.10.1 Cálculo del tamaño muestral
  - 4.10.2 Estadística descriptiva
  - 4.10.3 Estadística analítica

## 5 RESULTADOS

107-135

- 5.1 Análisis descriptivo de las características de la muestra
  - 5.1.1 Características generales
  - 5.1.2 Características de la dificultad respiratoria
- 5.2 Ecografía pulmonar y evolución respiratoria
  - 5.2.1 Ecografía pulmonar y relación con la administración de la primera dosis de surfactante
  - 5.2.2 Evolución del *score* ecográfico tras el tratamiento con surfactante
  - 5.2.3 Ecografía pulmonar y necesidad de múltiples dosis de surfactante
  - 5.2.4 Ecografía pulmonar y relación con la necesidad de ventilación mecánica invasiva
  - 5.2.5 Relación entre la ecografía pulmonar y el desenlace combinado: necesidad de surfactante y /o ventilación mecánica
  - 5.2.6 Ecografía pulmonar y duración del soporte respiratorio
  - 5.2.7 Ecografía pulmonar y oxigenación
  - 5.2.8 Análisis del patrón ecográfico por áreas según la evolución respiratoria

5.2.9 Relación entre patrón ecográfico y patrón radiológico

5.2.10 Análisis de concordancia inter e intraobservador en la ecografía pulmonar

5.2.11 Evolución durante el ingreso

**5.3 Análisis por subgrupos: Pretérminos  $\leq$  30 semanas de edad gestacional**

5.3.1 Características de la dificultad respiratoria

5.3.2 Ecografía pulmonar y necesidad de tratamiento con surfactante

5.3.3 Ecografía pulmonar y necesidad de ventilación mecánica

5.3.4 Ecografía pulmonar y necesidad de surfactante y/o ventilación mecánica

5.3.5 Evolución durante el ingreso

**6 DISCUSIÓN**

**137-169**

**6.1 Características generales**

**6.2 Ecografía pulmonar y evolución respiratoria**

6.2.1 Patrón ecográfico pulmonar precoz y necesidad de surfactante

6.2.2 Ecografía pulmonar tras el tratamiento con surfactante

6.2.3 Ecografía pulmonar y necesidad de múltiples dosis de surfactante

6.2.4 Ecografía pulmonar y necesidad de ventilación mecánica invasiva

6.2.5 Ecografía pulmonar y desenlace combinado: necesidad de surfactante y /o ventilación mecánica

6.2.6 Ecografía pulmonar y duración del soporte respiratorio

6.2.7 Ecografía pulmonar y oxigenación

6.2.8 Análisis del patrón ecográfico por áreas según la evolución respiratoria

6.2.9 Correlación entre pruebas de imagen: radiografía de tórax y ecografía pulmonar

6.2.10 Concordancia inter e intraobservador

6.2.11 Ecografía pulmonar y relación con displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular

**6.3 Análisis por subgrupos: Pretérminos  $\leq$  30 semanas de edad gestacional**

**6.4 Reflexiones finales, limitaciones y perspectivas futuras**

**7 CONCLUSIONES**

**171-173**

<b>8 ANEXOS</b>	<b>175-183</b>
<b>8.1</b> Hoja de recogida de datos	
<b>8.2</b> Consentimiento informado	
<b>8.3</b> Comparativa de la muestra con los pacientes que cumplían criterios de inclusión y no fueron incluidos en el estudio	
<b>8.4</b> Comunicaciones orales expuestas y artículo científico publicado con resultados parciales	
<b>9 BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>185-208</b>





# **RESUMEN**



**RESUMEN: Utilidad de la ecografía pulmonar en el recién nacido prematuro con dificultad respiratoria**

**Introducción:** En los últimos años, la ecografía “*point of care*”; es decir, aquella realizada a pie de cama, por parte del médico responsable del paciente, que integra su información dentro de la historia clínica y la exploración física para la toma de decisiones, ha experimentado un gran desarrollo. Dentro de este concepto, la ecografía pulmonar es una herramienta ampliamente utilizada en el adulto, con una gran rentabilidad en el paciente con patología respiratoria de distinta etiología (cardiaca, pulmonar, traumática...). Sin embargo, en el recién nacido, ha sido poco empleada hasta ahora en la mayor parte de unidades neonatales pese a sus ventajas (rápida, sin radiación ionizante, repetible, barata, sin desplazamiento del paciente...). Aunque ya existe bibliografía que avala su utilidad en el recién nacido, su uso aún no está extendido en nuestro medio y la formación de los neonatólogos en dicha técnica es escasa.

**Objetivos:** El objetivo principal del presente estudio es analizar la utilidad de la ecografía pulmonar precoz en las primeras 6 horas de vida como indicador de la posible necesidad de surfactante y/o ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida postnatal en una muestra de recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional (EG) ingresados por dificultad respiratoria con soporte respiratorio no invasivo.

**Material y métodos:** Estudio observacional y prospectivo realizado durante un año en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón. En los pacientes incluidos, se realizó una ecografía pulmonar en las primeras horas tras el ingreso (sonda lineal de alta frecuencia 12-15 MHz, *score* 6-18 puntos, en función del patrón de aireación de 6 áreas pulmonares; a mayor edema alveolointerstitial, mayor puntuación), siendo el médico a cargo del paciente ciego para sus resultados. Se realizó un seguimiento prospectivo para identificar los pacientes que finalmente precisaron administración de surfactante y/o ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas tras el nacimiento, así como otras variables relacionadas con la evolución hasta el alta hospitalaria. Si el paciente recibió surfactante, la ecografía pulmonar se repitió 2 horas después de dicha administración.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 64 recién nacidos durante el periodo de estudio, con una edad gestacional mediana de 32 semanas (p25:29, p75:32) y un peso medio al nacimiento de 1568 gramos (desviación estándar 410). La ecografía inicial fue realizada, de mediana, a las 2,5 horas tras el nacimiento. 16 pacientes precisaron al menos 1 dosis de surfactante por técnica mínimamente invasiva y 5 precisaron intubación y ventilación mecánica. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el *score* ecográfico entre el grupo que recibió surfactante (mediana 16 puntos; p25: 13, p75: 18) respecto al que no lo precisó (mediana 7 puntos; p25: 6, p75: 10) ( $p < 0,0001$ ). La curva ROC del *score* ecográfico respecto al tratamiento con surfactante obtuvo un área bajo la curva de 0,97 (IC 95% 0,92-1). El *score* ecográfico en las primeras horas de vida se asoció a necesidad de tratamiento con surfactante con un *Odds ratio* (OR) ajustado por edad gestacional y administración de corticoides prenatales de 3,17 (IC 95% 1,36-7,35). Al analizar el patrón ecográfico antes y después del tratamiento, no se encontraron diferencias significativas ( $p = 0,349$ ). Un *score* ecográfico superior o igual a 12 puntos al ingreso presentó una sensibilidad del 93,8%, especificidad del 89,6%, valor predictivo positivo (VPP) de 75% y valor predictivo negativo (VPN) de 97,7% para la necesidad de tratamiento con surfactante. Hubo diferencias significativas también entre los que precisaron y no precisaron ventilación mecánica, con un *score* ecográfico más alto en los primeros (mediana, 18 puntos; p25: 12, p75: 18) respecto a los segundos, (mediana 8 puntos; p25: 6, p75: 12),  $p = 0,002$ ). Un *score* ecográfico igual o mayor de 12 puntos al ingreso tuvo una sensibilidad de 100%, especificidad del 74,6%, VPP del 25% y VPN de 100% para la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Se realizó un análisis de subgrupos en los  $\leq 30$  semanas de EG, con resultados similares. Se encontró una excelente correlación intra e interobservador (coeficiente de correlación intraclase 0,982 y 0,951 respectivamente) y moderada con la radiografía de tórax (coeficiente Rho de Spearman 0,653.  $p 0,021$ ) y con el índice Saturación periférica de oxígeno/Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO<sub>2</sub>): Coeficiente Rho de Spearman -0,597,  $p < 0,0001$ .

**Discusión:** Los resultados de nuestro estudio apoyan la utilidad de la ecografía pulmonar para predecir la evolución de la dificultad respiratoria del prematuro, permitiendo conocer desde las primeras horas el riesgo de necesidad de tratamiento con surfactante y/o ventilación mecánica invasiva, con escasa variabilidad inter e intraobservador y moderada correlación con el resto de pruebas complementarias tradicionales.

**Conclusiones:** La ecografía pulmonar precoz en el recién nacido prematuro con dificultad respiratoria muestra diferencias significativas entre los pacientes que precisarán y no precisarán surfactante y/o ventilación mecánica a lo largo de las primeras 72 horas de vida postnatales.

**ENGLISH SUMMARY: Lung ultrasound usefulness in respiratory distress of the preterm infant**

**Introduction:** Point of care ultrasonography has been used for the last three decades integrated in the study of the critically ill adult patient. It is defined as the use of ultrasonography bedside by the clinician who incorporates its information to the physical exam and the medical history helping to patient management. In particular, lung ultrasound (LU) has demonstrated its usefulness in adult patients with respiratory distress related to different cardiac, lung or traumatic diseases. Despite its multiple strengths (no ionizing radiation, cheap, repeatable, performed quickly at bedside) and the rapidly growing literature supporting its usefulness in neonatal patients, it is still not a standard of care in many neonatal units and few neonatologists are trained in its use.

**Objectives:** The aim of the study was to analyze the predictive power of neonatologist-performed LU regarding the need of surfactant administration and/or invasive mechanical ventilation in a group of preterm infants less than 35 weeks gestational age (GA) on non invasive respiratory support because of respiratory distress after delivery.

**Material and methods:** Observational and prospective study for a 1 year period, in the Neonatology Department of Gregorio Marañón University Hospital. A LU was performed on admission by one of the investigators (high frequency 12-15 MHz linear transducer, 6 to 18 points score system, based on A and B lines pattern in 6 lung areas, each pointed 1-3. The poorer aeration, the higher punctuation). The medical staff on charge was blind for the ultrasonography results. Patients were followed until discharge from the hospital. Main outcome: Need of surfactant administration and/or mechanical ventilation (MV) during first 72 hours of life (HOL). If surfactant was administered, a second LU was performed 2 hours later. The evolution until discharge was also recorded.

**Results:** 64 preterm infants were included, median GA 32 weeks (p25:29, p75:32), mean birth weight 1568 grams (standard deviation 410). First LU was performed at 2.5 HOL. 16 patients needed surfactant treatment and 5 were intubated. Statistically significant differences were found between the groups regarding LU score on admission: Median score in surfactant group was 16 points (p25: 13, p75: 18), while in non-surfactant group it was 7 points (p25: 6, p75: 10) ( $p < 0.0001$ ). AUC of LU score ROC curve regarding surfactant administration was 0.97 (CI 95% 0.92-1). The *Odds ratio* (OR) for LU score and surfactant administration adjusted by GA and prenatal corticosteroids was 3.17 (CI 95% 1.36-7.35). The LU score before and after treatment showed no significant differences ( $p=0.349$ ). A score  $\geq 12$  points had 93.8% sensitivity, 89.6% specificity, positive predictive value (PPV) 75% and negative predictive value (NPV) of 97.7% for surfactant requirement. Regarding LU score and MV, significant differences were also found: non-MV group had 8 points on admission (p25: 6, p75: 12), compared to 18 in MV-group (p25: 12, p75: 18),  $p=0.002$ . For invasive mechanical ventilation, sensitivity was 100%, specificity 74.6%, PPV 25% and NPV 100%. Inter and intraobserver correlation was excellent (Coefficient of intraclass correlation 0.982 and 0.951 respectively). A subgroup analysis was performed in the group  $\leq 30$  weeks with comparable results. Correlation was moderate with x-rays (Spearman's rho coefficient 0.653,  $p 0.021$ ) and with Peripheral oxygen saturation/FiO<sub>2</sub> index: Spearman's rho coefficient -0.597,  $p < 0.0001$ .

**Discussion:** These results support LU usefulness to predict preterm respiratory distress syndrome evolution even from the very first hours after delivery, anticipating the need of invasive mechanical ventilation or surfactant administration. It has little inter and intraobserver variability and good correlation with other complementary test as x-rays.

**Conclusions:** Early lung ultrasound in preterm infants with respiratory distress showed significant differences between those who will need surfactant administration and / or mechanical ventilation within the first 72 hours of postnatal life.





# **INTRODUCCIÓN**



## 2.1 Prematuridad: Definición e importancia

### Definición

Se entiende por recién nacido (RN) prematuro aquel que nace antes de alcanzar la semana 37 de gestación. En función de la edad gestacional (EG) los recién nacidos prematuros se pueden clasificar de la siguiente forma:

- Prematuros moderados o tardíos: 32 semanas -36 semanas+6 días
- Muy prematuros: <32 semanas
- Extremadamente prematuros: < 28 semanas.

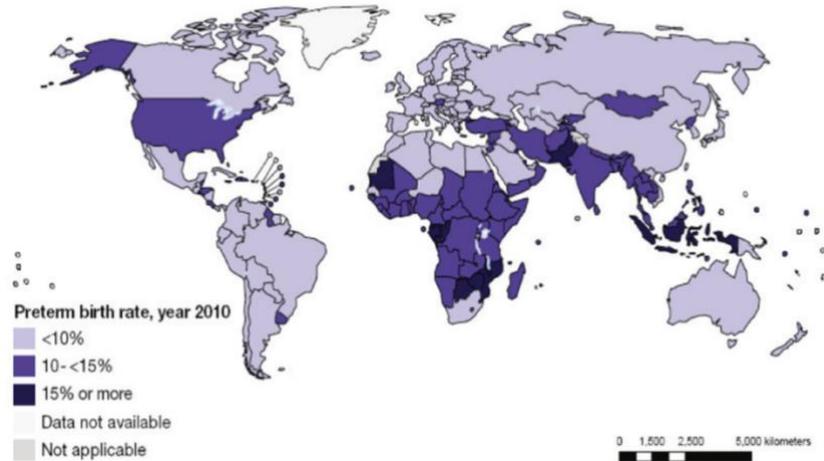
### Importancia del problema

Se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros en el mundo, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con un aumento progresivo en los últimos años y unas tasas variables según el país que oscilan entre el 5 y el 18% de los nacimientos (1), Figura 1. Las complicaciones relacionadas con la prematuridad provocaron en 2015 aproximadamente un millón de muertes constituyendo la prematuridad la principal causa de defunción en los niños menores de cinco años (2,3).

En España, los últimos datos disponibles de la OMS reflejan una tasa de 7,4 nacimientos prematuros por cada 100, aumentando especialmente los prematuros tardíos, que suponen hasta el 70-74% de todos los prematuros según datos de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo)(4,5). La tasa de supervivencia global de los prematuros menores de 30 semanas en España es del 78,1% según los datos reflejados en el último informe de la *International Network for Evaluating Outcomes of Neonates* (red internacional para la evaluación de resultados neonatales, iNeo) (6), disminuyendo a medida que disminuye la edad gestacional.

El nacimiento prematuro expone al recién nacido a múltiples complicaciones derivadas de la inmadurez de sus órganos y sistemas. En las primeras horas de vida, uno de los principales problemas que deben afrontar es la inmadurez pulmonar, que hace que precisen con mayor frecuencia que el niño a término medidas de ayuda a la transición tras el nacimiento, incluyendo soporte respiratorio invasivo y no invasivo y tratamientos como el surfactante endotraqueal en los primeros días de vida.

**Figura 1. Tasas de prematuridad en el mundo, año 2010. Extraído con permiso de (1)**



A corto plazo, la patología respiratoria continúa siendo una de las principales causas de mortalidad perinatal en el paciente prematuro (7), especialmente el síndrome de distrés respiratorio (SDR) en los pacientes más inmaduros (ver más adelante, apartado 2.1.1). La persistencia del *ductus* arterioso (DAP) y la enterocolitis necrotizante (ECN) son también causas frecuentes de morbimortalidad (8).

A largo plazo, las secuelas más frecuentes y estudiadas como consecuencia de la prematuridad también son las respiratorias, especialmente la displasia broncopulmonar (DBP) y las secuelas en el neurodesarrollo. Centrándonos en la DBP, aunque existen diversas definiciones de la misma, la más extendida en los menores de 32 semanas de gestación es la necesidad de oxigenoterapia durante al menos 28 días tras el nacimiento, evaluando la gravedad a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM) mediante el test de reducción de oxígeno (9). Esta enfermedad tiene un origen multifactorial y probablemente prenatal, ya que hasta un 22,3% de los pacientes con DBP reportados en el **registro GEIDIS** (Grupo Español de Investigación en Displasia Broncopulmonar) durante el 2016 no estuvieron expuestos a ventilación mecánica invasiva en ningún momento del ingreso. Debido a la heterogeneidad en cuanto a la definición de DBP, es difícil determinar su prevalencia exacta, aunque, según datos de este registro nacional, que cuenta con la información de 72 hospitales españoles (el 90% de los que tratan esta patología en nuestro país), entre 2016 y 2020 se recogieron 1782 pacientes con este

diagnóstico, siendo más del 95% de ellos menores de 32 semanas de gestación, con una EG media de 27 semanas (10).

La estancia hospitalaria media de este grupo fue de 3 meses y la mortalidad intrahospitalaria del 2,5%. Señalar que aquellos prematuros afectados de DBP tienen mayor riesgo de tener peor evolución en el neurodesarrollo y mayor número de ingresos por causa respiratoria, así como una peor función respiratoria y menor tolerancia al ejercicio (11). El coste económico derivado de la atención al paciente pretérmino ha sido analizado en varios estudios en Estados Unidos, Canadá y Reino Unido y, según datos extraídos de este último país en 2006, el coste económico de la prematuridad durante la infancia es de 2946 billones de libras esterlinas (3299 billones de euros), siendo la atención hospitalaria neonatal la que consume el mayor número de recursos, representando el 92% del incremento económico que supone cada nacimiento prematuro respecto al nacimiento a término (12–14).

## **2.1.1 Dificultad respiratoria en el prematuro**

### **2.1.1.1 Definición y etiología**

La dificultad respiratoria (DR) del recién nacido prematuro se define por la aparición de al menos uno de los siguientes signos de aumento del trabajo respiratorio: taquipnea, aleteo nasal, retracciones torácicas o quejido (15).

Es una de las causas más frecuentes de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (15). Su etiología es variada (Tabla 1) y en muchos casos, especialmente en el recién nacido pretérmino tardío, podemos encontrar varias de ellas asociadas en el mismo paciente (16). El empleo de pruebas complementarias como la radiografía de tórax o la analítica sanguínea pueden ayudar a definir la causa.

### **Causas pulmonares de DR del prematuro**

Dentro de las causas de DR en el recién nacido prematuro, las de origen pulmonar constituyen el grupo más frecuente. Dentro de este grupo encontramos varias entidades; profundizaremos en aquellas que se presentan con más frecuencia en el contexto clínico del recién nacido prematuro (3):

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial dificultad respiratoria en el recién nacido. Traducido con permiso de (5)**

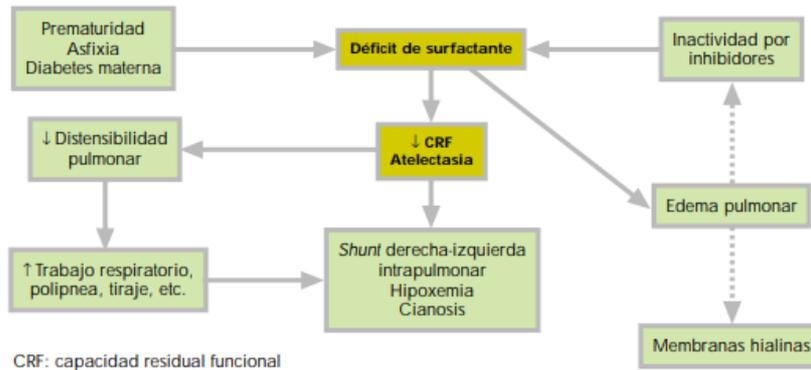
<b>Obstrucción vía aérea alta</b>	Atresia coanas, estenosis nasal, síndrome Pierre Robin, paladar hendido, estenosis laríngea, glosoptosis, hemangiomas, parálisis cuerdas vocales, anillos vasculares, higroma quístico.
<b>Enfermedades pulmonares</b>	a) Congénitas: HDC, quilotórax, secuestro pulmonar, MAQ, enfisema lobar congénito, proteinosis alveolar congénita. b) Adquiridas: TT, SDR, neumonía, fuga aérea, atelectasia, hemorragia, DBP, HPPRN, parálisis diafragmática.
<b>Deformidades tórax</b>	Distrofia torácica asfixiante.
<b>Enfermedades cardiacas</b>	Cardiopatías cianosantes y no cianosantes, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatías, neumopericardio, derrame pericárdico.
<b>Enfermedades metabólicas</b>	Hipoglucemia, errores innatos del metabolismo.
<b>Enfermedades hematológicas</b>	Policitemia, anemia grave, hipovolemia.
<b>Enfermedades neuromusculares</b>	Encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular, hidrocefalia, crisis convulsivas, síndrome de abstinencia, enfermedades musculares y espinales.
<b>Miscelánea</b>	Acidosis, hipotermia o hipertermia.

*HDC: Hernia diafragmática congénita, MAQ: Malformación adenomatoidea quística, TT: taquipnea transitoria neonatal, SDR: Síndrome de distrés respiratorio, DBP: Displasia broncopulmonar, HPPRN: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido*

**-Síndrome de distrés respiratorio (SDR):** Entendemos por SDR la aparición de signos clínicos de dificultad respiratoria en el prematuro en las primeras 2 horas tras el nacimiento. Su etiología es multifactorial, pero fundamentalmente se debe a un pulmón inmaduro en fase canalicular o sacular sumado al déficit de producción de surfactante pulmonar, o a la producción de un surfactante inmaduro (18,19) como se refleja en la Figura 2. Clásicamente se ha caracterizado por la hipoxemia grave y la presencia de colapso pulmonar junto con áreas de sobredistensión, lo que da lugar al clásico patrón radiológico de vidrio esmerilado (Figura 3A). Existen algunas técnicas invasivas que evidencian la presencia de surfactante pulmonar inmaduro como la medición de los

cuerpos lamelares y la relación lecitina/esfingomielina en líquido amniótico o en aspirado gástrico, que se relacionan con la “madurez pulmonar”, ya que la proporción de ambos cambia progresivamente a medida que avanza la gestación (20).

**Figura 2: Patogenia del síndrome de distrés respiratorio del prematuro.** Extraído de (19)



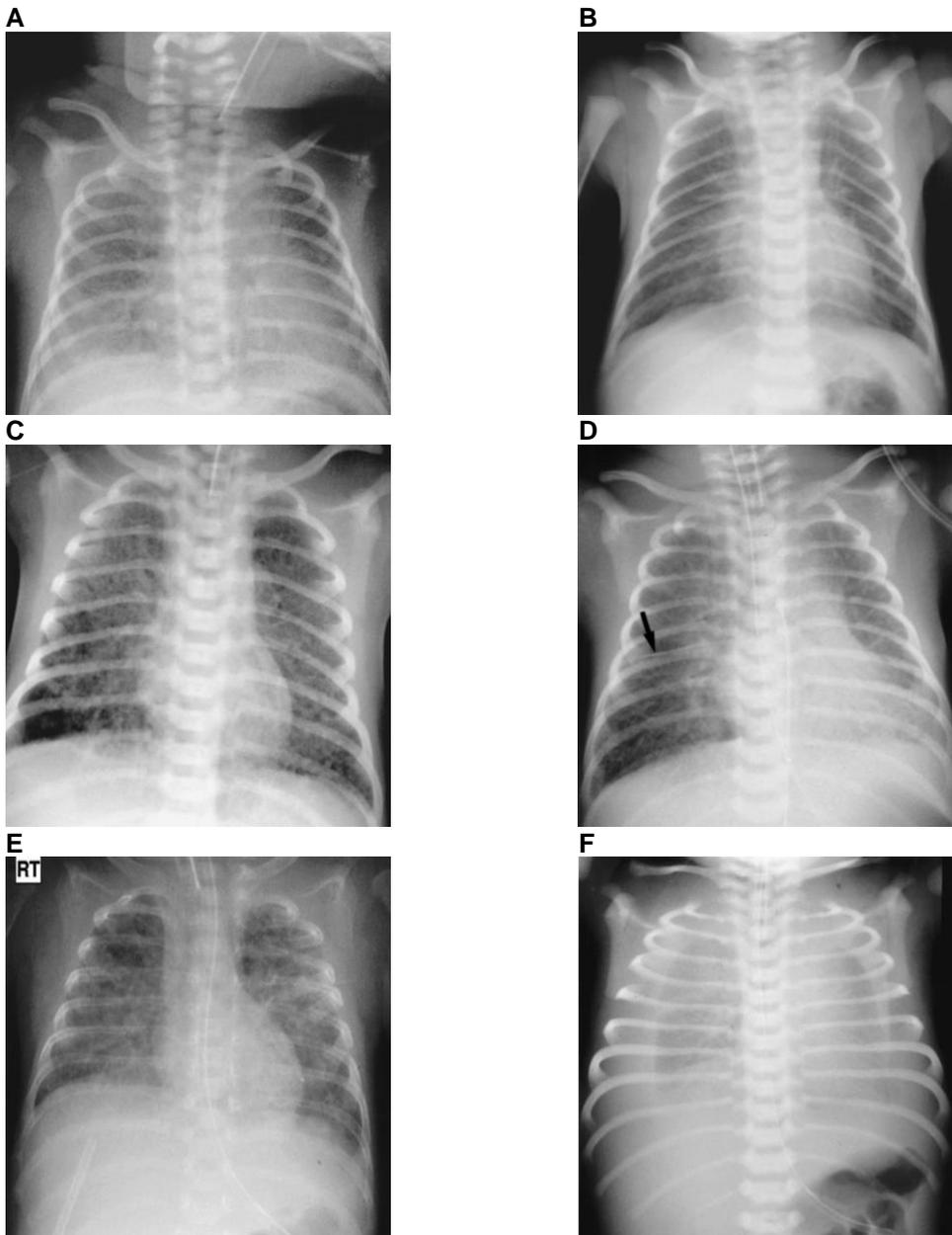
Conocer exactamente las cifras de recién nacidos con diagnóstico de SDR es difícil por la ausencia de una definición homogénea. Según los últimos datos de la *Vermont Oxford Network* (21), hasta el 80% de los prematuros de 28 semanas o menos tenían dicho diagnóstico codificado, aumentando hasta el 90% en los pretérminos menores de 24 semanas. El uso de corticoides prenatales, surfactante endotraqueal precoz y soporte respiratorio no invasivo tipo CPAP (*nasal continuous positive pressure* o presión de distensión continua nasal) desde el nacimiento en los prematuros menores de 32 semanas, ha modificado el curso de esta patología y su definición. Desde el año 2007, con una periodicidad de 3 años, se publican guías europeas que incluyen las recomendaciones actualizadas acerca del manejo de los pacientes en riesgo de sufrir SDR o con SDR establecido (21).

Las intervenciones para evitar el SDR o al menos mejorar su pronóstico, comienzan desde la etapa prenatal, incluyendo un adecuado seguimiento obstétrico, el traslado a centros de referencia de las mujeres en riesgo de parto pretérmino, el uso de tocolíticos, progesterona, antibioterapia o el sulfato de magnesio. El uso de corticoides prenatales en las mujeres con riesgo de parto pretérmino por debajo de la semana 34 de gestación se ha relacionado con descenso en las tasas de SDR, enterocolitis necrotizante, hemorragia

intraventricular y mortalidad neonatal, sin que aumente ningún evento adverso (Nivel recomendación A1)(21).

Pese al desarrollo de estas mejoras en la atención del prematuro, aún se mantienen elevadas las tasas de displasia broncopulmonar (DBP) a largo plazo (21).

**Figura 3. Radiología típica de diferentes enfermedades respiratorias neonatales:** A: Síndrome de distrés respiratorio, B: Taquipnea transitoria, C: Síndrome de aspiración meconial, D: Neumonía por *Streptococo agalactiae*, E: Displasia broncopulmonar, F: Derrame pleural bilateral de causa desconocida. Imágenes extraídas con permiso de (22)



**-Taquipnea transitoria (TT):** Constituye una de las causas más frecuentes de dificultad respiratoria en el prematuro tardío y neonato a término (descritos hasta 5,7 casos por cada 1000 nacimientos entre la 37 y la 42 semanas (23)). Durante la vida fetal el epitelio que recubre los alveolos secreta de forma activa agua y cloro y, en la parte final de la gestación, debe cambiar su función y reabsorber líquido y sodio hacia el intersticio pulmonar (proceso favorecido definitivamente por el aumento de la tensión superficial de oxígeno tras el nacimiento). Este transporte de agua y sodio se realiza fundamentalmente a través de los receptores de aquaporina 5. En la TT, aparecen signos de dificultad respiratoria causados por el edema pulmonar resultante del retraso en la eliminación del líquido pulmonar que habitualmente se produce en los primeros minutos tras el nacimiento. Es más frecuente tras los partos por cesárea o en madres con diabetes gestacional. Su diagnóstico diferencial con otras causas de distrés respiratorio se basa en la historia clínica y en su evolución benigna, precisando en ocasiones soporte respiratorio no invasivo: gafas nasales o CPAPn, resolviéndose sin secuelas en los primeros 3 días de vida (17). Las formas más graves pueden ser indistinguibles del SDR, ya que el aspecto radiológico y clínico es similar e incluso se ha descrito una disminución de los cuerpos lamelares en el aspirado gástrico respecto a recién nacidos sanos, en relación con una disminución de la producción de surfactante endógeno (24). Figura 3B.

**-Otras:** Síndrome de aspiración meconial, neumonía, etc. Figuras 3C-3F.

### 2.1.1.2 Evaluación del paciente con dificultad respiratoria

La evaluación de un paciente pretérmino con dificultad respiratoria, incluye distintos aspectos.

En primer lugar, para definir la gravedad de la dificultad respiratoria, disponemos de escalas clínicas, como la **escala de Silverman-Andersen**, descrita en 1956 y todavía en uso, que evalúa 5 parámetros clínicos (Figura 4). Se establece una puntuación final entre 0 y 10 puntos. A mayor puntuación, mayor gravedad. Esta escala clínica es de utilidad especialmente en los ámbitos de pocos recursos como herramienta para detectar los casos que precisarán un mayor soporte respiratorio (19,25,26).

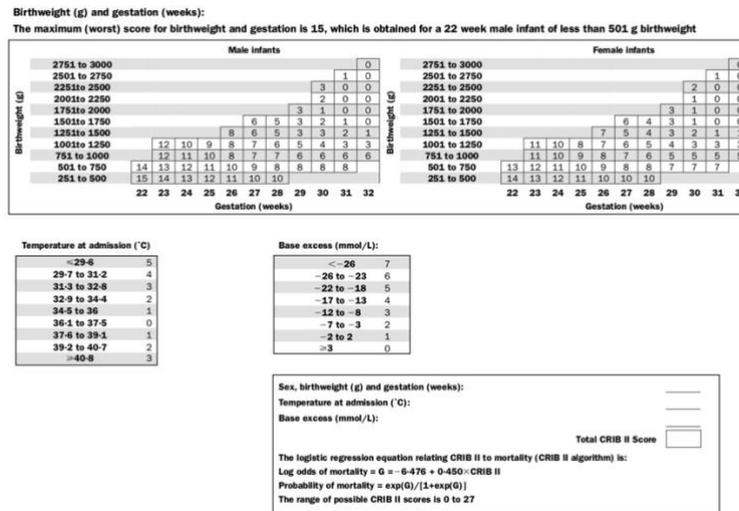
**Figura 4: Cálculo de la escala de Silverman-Andersen.** Traducido y modificado con permiso de (25).

Ítem/Puntuación	0	1	2
<b>Sincronización tóracoabdominal</b>	Normal	Tórax fijo	Bamboleo abdominal
<b>Retracción xifoidea</b>	Ausente	Discreto	Intenso
<b>Quejido</b>	Ausente	Audible con fonendoscopio	Audible sin fonendoscopio
<b>Aleteo nasal</b>	Ausente	Discreto	Intenso
<b>Tiraje</b>	Ausente	Subcostal, discreto	Intercostal, intenso

Asimismo, existen otras escalas para evaluar la gravedad de la situación hemodinámica y respiratoria del prematuro (especialmente aquellos con peso al nacimiento por debajo de 1500 gramos) en las primeras horas tras el nacimiento. La primera, descrita en los años 90: **CRIB score** (*Clinical Risk Index for Babies*). Tiene en cuenta la edad gestacional, el peso al nacimiento, la presencia de malformaciones congénitas, la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) máxima y mínima y el máximo exceso de bases alcanzado en la gasometría en las primeras 12 horas de vida. Cuando se describió, demostró buena correlación con la mortalidad en este grupo de prematuros, por encima de variables como el peso al nacimiento o la edad gestacional por sí solas (27). Sin embargo, posteriormente se han desarrollado trabajos en los que, tras la estandarización de tratamientos como el surfactante endotraqueal (que permite un rápido descenso de las necesidades de FiO<sub>2</sub> en las primeras horas de vida), ya no presenta dicha ventaja sobre las variables mencionadas (28,29).

En el 2003, se desarrolló una actualización de este *score*: *Clinical Risk Index for Babies II* (CRIB II), que toma en consideración el sexo, la edad gestacional, el peso al nacimiento, el máximo exceso de bases alcanzada en la primera hora de vida y la temperatura al ingreso, de manera que podría evitar la influencia en la mortalidad de los distintos tratamientos que se puedan aplicar en las primeras 12 horas de vida y las variables dependientes de la decisión del equipo médico como la FiO<sub>2</sub> (29). Figura 5. El área bajo la curva (AUC o *area under curve*) de este *score* se ha descrito de hasta el 0,968 para mortalidad prealta (30) aunque su capacidad predictiva ha sido cuestionada en algunos trabajos (28,31).

Figura 5: Cálculo del Clinical Risk Index for Babies II (CRIB II). Extraído con permiso de (29)

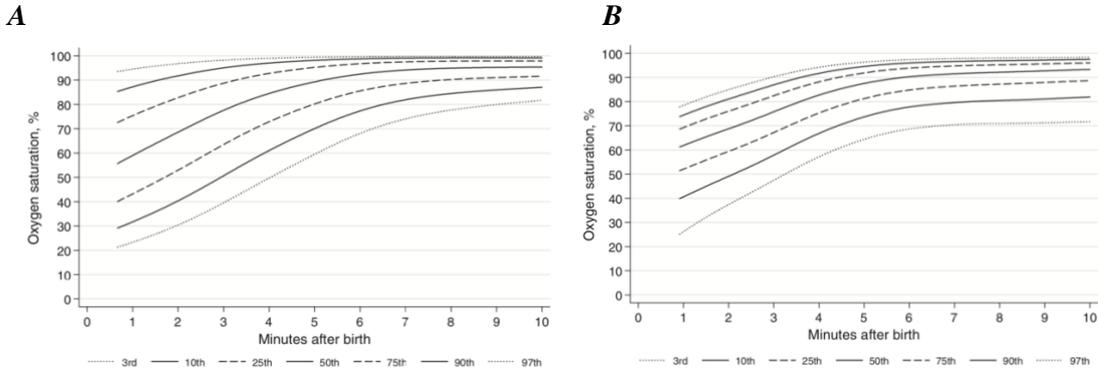


Para establecer la gravedad de la DR también se evalúan otros aspectos clínicos obtenidos de la monitorización multiparamétrica disponible, como la saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), la tensión arterial invasiva y no invasiva, la frecuencia cardiaca y respiratoria. A continuación, nos centraremos en revisar los dispositivos no invasivos disponibles para la monitorización de la oxigenación y la ventilación.

Respecto a la monitorización de la oxigenación, la saturación periférica de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) medida mediante pulsioximetría tiene como ventaja su sencillez, no invasividad y que aporta datos de manera continua; sin embargo, en situaciones de hiperoxemia o hipoxemia extremas puede no reflejar fielmente la cifra de PaO<sub>2</sub>, se puede ver alterada por diversos artefactos y precisa onda de pulso para una adecuada medición. Existen trabajos que demuestran buena correlación entre el índice de saturación periférica de oxígeno/fracción inhalada de oxígeno (S/F) y el índice de oxigenación (IO), obtenido este último mediante la determinación de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>), incluso en recién nacidos pretérmino (32).

En 2010, Dawson estableció los objetivos de saturación preductal de oxígeno mediante pulsioximetría en el recién nacido pretérmino tras el nacimiento, determinando los nomogramas que se emplean hoy para ajustar el aporte de oxígeno suplementario (Figura 6). Pasado el periodo inmediato tras el nacimiento, el rango recomendado para la saturación de oxígeno en el prematuro es actualmente 90-95%. Cuanto mayor es la necesidad de FiO<sub>2</sub> para mantener la SpO<sub>2</sub> en rango normal, mayor es la gravedad de la DR (33).

**Figura 6. Percentiles 3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97 de saturación de oxígeno tras el nacimiento sin intervención médica. A: Prematuros 32-36 semanas de gestación. B: Prematuros menores de 32 semanas de gestación. Extraído con permiso de (33)**



En cuanto a la monitorización no invasiva de la ventilación, una revisión realizada por Hochwald y cols. en 2019 hace una comparativa entre los distintos sistemas de monitorización disponibles a día de hoy: La capnometría, tanto de corriente primaria como secundaria para determinar la presión parcial de dióxido de carbono espirado ( $\text{EtCO}_2$ ) y la monitorización transcutánea de la presión parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{TcCO}_2$ ). En cuanto a la monitorización con  $\text{CO}_2$  espirado, las principales desventajas se relacionan con que aumentan el espacio muerto, no son útiles en los recién nacidos con dispositivos no invasivos y son poco fiables cuando existen fugas o alteraciones de la ventilación/perfusión pulmonar, presentando entonces mala correlación con la  $\text{PaCO}_2$  (presión parcial arterial de dióxido de carbono, considerado normal entre 35 y 45 mmHg). Respecto a la  $\text{TcCO}_2$ , presenta aceptable correlación con los valores gasométricos arteriales, incluso en los recién nacidos de muy bajo peso (34), pero precisan calibración y manipulación del paciente frecuentemente para evitar lesiones en la piel; además tienen una respuesta lenta y no permiten conocer la posición del tubo endotraqueal, por lo que están en desuso (35). No existen, a día de hoy, ensayos clínicos randomizados que demuestren la superioridad de uno u otro sistema de monitorización ni su impacto en la disminución de la mortalidad o de la morbilidad respiratoria o neurológica a corto o largo plazo (35,36).

Existen otras herramientas que en este momento aún no se emplean en la práctica clínica diaria como la pletismografía de inductancia respiratoria, la pletismografía optoelectrónica o la tomografía de impedancia eléctrica. Todas ellas han sido empleadas

en el contexto de estudios de investigación en neonatos a término y pretérmino con distintos tipos de soporte respiratorio. Permitirían una monitorización continua de la función pulmonar global y por campos, así como de los cambios en la ventilación y el volumen corriente y de otros eventos adversos como la asincronía toracoabdominal e incluso el trabajo respiratorio, sin embargo, tienen diversos inconvenientes como su complejidad, la necesidad de calibraciones repetidas ante los cambios posturales, etc (34). El objetivo de conseguir una monitorización continua, sin artefactos, simple y no invasiva de la mecánica pulmonar neonatal continúa en desarrollo, siendo los dispositivos inalámbricos una opción factible actualmente en investigación (37) y tendiendo a extender su uso más allá de la UCIN, hasta el paritorio, para optimizar incluso las primeras maniobras de ventilación con presión positiva durante la reanimación o estabilización neonatal, mediante sistemas de monitorización de la función respiratoria portátiles, que aún deben demostrar su utilidad en la mejoría de la evolución neonatal (38).

### **2.1.1.3 Diagnóstico diferencial de la dificultad respiratoria del prematuro**

El diagnóstico diferencial entre los múltiples cuadros que pueden causar la dificultad respiratoria en el RN se realiza mediante las siguientes herramientas:

**-Historia clínica:** Se ha de prestar atención a diversos antecedentes que pueden tener relevancia en la causa del trabajo respiratorio aumentado, como son: adecuado control del embarazo, presencia de enfermedades maternas como diabetes gestacional, obesidad o hipertensión arterial, resultado del exudado rectovaginal, malformaciones objetivadas en las ecografías, retraso del crecimiento intrauterino, polihidramnios, oligoamnios... También debemos recoger datos relacionados con el parto: parto instrumental o cesárea, tiempo de bolsa rota, fiebre materna, antibioterapia durante el parto, dificultad en la extracción fetal, cantidad y aspecto del líquido amniótico, eventos durante la monitorización fetal...(17)

**-Exploración física:** Se debe registrar una exploración física ordenada y sistemática, incluyendo el fenotipo (existen cromosomopatías que pueden relacionarse con patología respiratoria) prestando especial interés en fosas nasales, boca y cuello, la auscultación cardiaca y pulmonar, el grado de madurez, la puntuación objetiva de la dificultad respiratoria mediante escalas, el aspecto del abdomen (excavado, distendido...) y una exploración neurológica detallada.

**-Monitorización multiparamétrica no invasiva:** Como se ha señalado en el punto anterior, informa de la gravedad de la insuficiencia respiratoria de manera continua.

**-Parámetros analíticos sanguíneos:** Incluye la realización de hemograma (nos muestra leucopenia, neutropenia o aumento del índice infeccioso en relación con infección vertical o neumonía, así como anemia o trombopenia), parámetros bioquímicos como la proteína C reactiva (PCR, marcador de inflamación o infección), amonio (de interés en sospecha de metabopatías) y gasometría obtenida de muestra capilar, venosa o arterial, que puede mostrar hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) y/o hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ), así como acidosis metabólica o respiratoria (19).

**-Radiología convencional de tórax:** A día de hoy, la radiografía simple de tórax es la prueba de imagen “*gold standard*” en el estudio del distrés respiratorio neonatal. Además de orientar la causa, permite monitorizar la evolución de la enfermedad y evaluar el correcto posicionamiento de dispositivos como el tubo endotraqueal o los catéteres centrales (22).

Existen ciertos patrones radiológicos típicos de las patologías respiratorias más frecuentes del recién nacido, como se puede ver en la Tabla 2 y en la Figura 3. Sin embargo, ninguno de estos patrones es patognomónico, de forma que distintas enfermedades pueden presentar el mismo patrón radiológico; será necesario entonces conocer la historia clínica y otros datos para poder orientar el diagnóstico (22,39).

La radiografía de tórax mostrará un pulmón normal en las múltiples enfermedades que pueden causar clínica respiratoria sin tener origen en el corazón ni en los pulmones (encefalopatía hipóxico-isquémica, enfermedades metabólicas con acidosis, enfermedades neuromusculares, atresia de coanas, persistencia de la circulación fetal...).

*Tabla 2. Patrón radiológico típico de las enfermedades respiratorias neonatales más frecuentes. Adaptado y traducido con permiso de (22)*

ENFERMEDAD PULMONAR	PATRÓN RADIOLÓGICO
<b>Taquipnea transitoria (TT)</b>	Pulmones con aireación normal o ligeramente hiperinsuflados con marcados hilios e hiperdensidades lineales hacia los campos periféricos junto con silueta cardiaca normal o levemente aumentada y ocasionalmente mínimo derrame pleural o líquido en cisuras.
<b>Síndrome de distrés respiratorio (SDR)</b>	<b>Grado I:</b> Patrón en vidrio esmerilado bilateral, fino y homogéneo <b>Grado II:</b> Se añade a lo anterior broncograma aéreo bilateral <b>Grado III:</b> Aparecen zonas de hiperdensidad confluentes, de predominio alveolar <b>Grado IV:</b> Hiperdensidad bilateral, homogénea, que borra la silueta cardiaca, “pulmón blanco”.
<b>Hemorragia pulmonar</b>	Variable, desde hiperdensidades parcheadas heterogéneas hasta “pulmón blanco”.
<b>Síndrome de aspiración meconial</b>	Infiltrados parcheados difusos y heterogéneos con hiperinsuflación bilateral y derrame pleural en cuantía variable. Puede asociar fugas aéreas (neumotórax, neumomediastino).
<b>Neumonía neonatal</b>	Infiltrados heterogéneos o confluentes o patrón intersticial.
<b>Proteinosis alveolar congénita</b>	Patrón granular difuso con broncograma aéreo, similar a SDR.
<b>Derrame pleural</b>	Opacificación de tamaño variable de uno o ambos hemitórax. En derrames masivos, se puede ver desplazado el mediastino hacia el hemitórax contralateral.
<b>Displasia broncopulmonar</b>	Opacidades no bien definidas con zonas parcheadas de enfisema pulmonar y moderada hiperinsuflación. Pueden presentar áreas de atelectasia y zonas quísticas de tamaño variable.

Los riesgos conocidos de la exposición a la radiación ionizante, mayores a menor edad del paciente expuesto y de carácter acumulativo, obligan a reducir al máximo posible la realización de radiografías repetidas. Esto cobra mayor importancia en los pacientes pretérmino, subsidiarios de una alta exposición a dicha radiación a lo largo de su ingreso y con más posibilidades para desarrollar complicaciones de ésta a largo plazo.

Existen estudios, tanto de cohortes como caso-control que describen la relación de la exposición a radiación ionizante (tanto pre como postnatal) con el desarrollo a largo plazo de distintos tumores (especialmente, leucemias) (40–42). Sin embargo, existen algunos

resultados heterogéneos en cuanto a la cuantificación del riesgo, ya que son escasos los trabajos que recogen únicamente radiación ionizante a bajas dosis empleada con fines diagnósticos (40). En general, se considera a los niños 2-3 veces más sensibles a la radiación que los adultos (43).

Los recién nacidos presentan un mayor riesgo por su menor tamaño y la proximidad de tejidos radiosensibles entre sí. En los pacientes pretérmino, se asimila el riesgo a los estudios disponibles en gestantes, aunque probablemente no presenten exactamente el mismo riesgo ya que la exposición fetal supone exponer toda su superficie corporal y, además, posiblemente el efecto carcinógeno sea distinto intraútero (40–42).

La exposición radiológica de una cohorte de 450 prematuros < 1000 gramos ingresados en una UCIN de Ohio durante un periodo de 10 años (1999-2009) fue analizada retrospectivamente por Iyer y cols. en 2013: los pacientes recibieron una mediana de 32 radiografías cada uno (rango 1-159) con una exposición estimada de 1471 micrograys ( $\mu\text{Gy}$ ), rango: 28-9264. La mayor exposición se relacionaba de forma inversa con la EG y el peso al nacimiento (PRN) y directamente con la gravedad (44).

Por este motivo, los médicos responsables de esta población de riesgo tenemos la obligación de minimizar su exposición a la radiación ionizante en la medida de lo posible. En los últimos años, ha surgido la ecografía pulmonar como alternativa, con resultados prometedores, existiendo trabajos que evalúan el impacto que podría tener en disminuir el número de radiografías que realizamos a los recién nacidos de nuestras unidades si se generalizara su uso (45). Federici y cols. en 2011 estimaron que habría una reducción significativa del número de radiografías realizadas a una población de prematuros con SDR si el seguimiento fuera realizado mediante ecografía pulmonar (de 3,8 +/- 1,5 radiografías por paciente a 2,6 +/-1,  $p < 0,005$ ) (46), datos similares a los reportados por Escourrou y cols en 2016, comparando dos periodos de 1 año: el primero antes de la implantación de la ecografía pulmonar y el segundo tras ella. Encontraron una disminución significativa del número de radiografías por paciente en prematuros menores de 36 semanas, de 4,9 +/- 1,5 radiografías por paciente a 2,6 +/- 1,0 ( $p < 0,0001$ ) y de la dosis total recibida por cada uno de ellos, de 183 +/- 78 a 68 +/- 30 microGray ( $\mu\text{Gy}$ ) ( $p < 0,0001$ ) (45). Entraremos en más detalle en el estudio de la ecografía pulmonar en el apartado 2.3.

**-Ecocardiograma transtorácico y otras:** Otras pruebas complementarias como el ecocardiograma transtorácico, la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) o la broncoscopia, son de utilidad en otros casos como las cardiopatías congénitas u otras malformaciones (22).

#### **2.1.1.4 Manejo de la dificultad respiratoria del pretérmino**

##### **2.1.1.4.1 Medidas intraútero**

Dentro del manejo global del paciente pretérmino con dificultad respiratoria, tiene una importancia capital el caso concreto del SDR, ya que existen medidas orientadas a disminuir su gravedad incluso desde la etapa prenatal, como veremos a continuación.

Las recomendaciones actuales en cuanto a la prevención del parto pretérmino y sus consecuencias en el feto incluyen las siguientes medidas:

-Un adecuado control de la diabetes gestacional, del crecimiento fetal y limitar el número de cesáreas a las imprescindibles son medidas que pueden disminuir el número de casos de TT o SAM.

-El traslado intraútero de fetos en riesgo de nacimiento antes de las 28-30 semanas de gestación a centros con experiencia en su manejo, mejora los resultados (nivel de evidencia C1).

-Además de tocolisis, por debajo de las 34 semanas de gestación, se recomienda administrar corticoides prenatales (dexametasona o betametasona, nivel de evidencia A1) y, por debajo de las 32 semanas, sulfato de magnesio a la gestante como medida de neuroprotección (nivel de evidencia A2). El uso de antibioterapia empírica en la amenaza de parto pretérmino puede retrasar el parto y disminuir la morbilidad neonatal (21).

La administración de un ciclo completo de corticoides prenatales (2 dosis, separadas al menos 24 horas entre sí y finalizado al menos 24 horas antes del nacimiento), ha disminuído significativamente la mortalidad y la gravedad del SDR ya que acelera la producción de surfactante en el pulmón fetal. Así mismo, disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular (21).

#### 2.1.1.4.2 Actuación en paritorio

Respecto a la reanimación del pretérmino tras el nacimiento, la SENEo realiza periódicamente una publicación que resume las recomendaciones internacionales para la estabilización y reanimación en paritorio de los recién nacidos (47), Figura 7. Las recomendaciones vigentes en la actualidad son las publicadas en 2016, basadas en los acuerdos de la *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR), que se resumen a continuación:

-La prematuridad continúa siendo la causa más frecuente por la que se inician medidas de reanimación en paritorio.

-Por encima de la semana  $\geq 24^{0/7}$ , deben iniciarse maniobras activas de reanimación. En los menores de 23 semanas o con malformaciones congénitas graves, debe emplearse, en principio, la abstención terapéutica. Entre la  $23^{0/7}$  y la  $23^{6/7}$ , deben tenerse en cuenta otros datos perinatales.

-Se recomienda realizar clampaje tardío del cordón umbilical (30-60 segundos) en los recién nacidos a término y pretérmino que no necesiten reanimación, aunque está desaconsejado en los menores de 28 semanas por falta de evidencia en los últimos ensayos clínicos.

- Es fundamental el control de la temperatura, especialmente en recién nacidos pretérmino, debiendo mantenerla entre 36,5 y 37,5 °C mediante una adecuada temperatura en paritorio, empleando calor radiante y otras medidas físicas como los gorros o las bolsas de polietileno, recomendadas en los menores de 32 semanas.

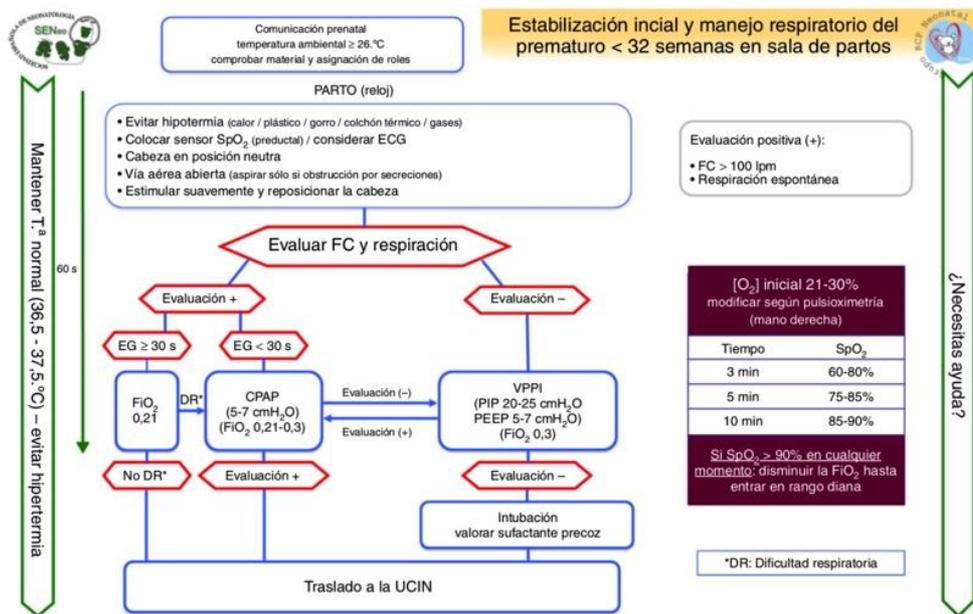
-Existe controversia actualmente sobre la  $FiO_2$  con la que se debe iniciar la reanimación del prematuro, aunque las recomendaciones más recientes indican iniciarla con 30% en los menores de 28 semanas y 21-30% en los 28-30, y ajustarla según la saturación preductal monitorizada con pulsioxímetro, para mantenerla por encima del percentil 15 (p15) del nomograma (ver Figura 6, (33)) durante los primeros minutos de vida.

-En la Figura 7 se puede observar el algoritmo de reanimación recomendado actualmente en los prematuros < 32 semanas. Una parte fundamental del mismo es la estabilización de la capacidad residual funcional (CRF) del prematuro menor de 30 semanas mediante CPAPn con mascarilla independientemente de la presencia o no de la aparición de dificultad respiratoria y en aquellos  $\geq 30$  semanas con DR, ajustando siempre la  $FiO_2$  según las necesidades.

La estabilización de la vía aérea tras el nacimiento de forma no invasiva mediante CPAPn favorece la apertura progresiva de la misma y la estabilización del volumen residual funcional. Con ello se favorece un adecuado intercambio gaseoso intentando limitar estrategias más agresivas como la intubación y ventilación mecánica (VM), favorecedoras del desarrollo de la lesión inducida por el respirador (*ventilator induced lung injury*, VILI) y en parte desencadenantes de procesos inflamatorios que pueden intervenir en el desarrollo de DBP (9,48).

Dentro del algoritmo, se plantea la posibilidad de administración de surfactante precoz, pero no profiláctico en el paritorio, ya que desde 2013, el extenso uso de corticoides prenatales y la administración de CPAPn a todos los menores de 28 semanas han hecho que mejoren los resultados y se reserve la intubación y administración de surfactante endotraqueal a los prematuros extremos con signos de DR que no mejoren tras las medidas iniciales de estabilización (evidencia A1) (21).

**Figura 7. Algoritmo de reanimación y estabilización del prematuro menor de 32 semanas tras el nacimiento. Extraído con permiso de (47).**



### 2.1.1.4.3 Manejo tras la reanimación en paritorio

#### 2.1.1.4.3.1 Soporte respiratorio

El soporte respiratorio que se aplica en el recién nacido pretérmino con DR tras el nacimiento, dependerá de varios factores: la gravedad clínica del DR, la edad gestacional, la disponibilidad según el centro, el resultado de las pruebas complementarias...

Este varía ampliamente, desde oxigenoterapia en gafas nasales a ventilación de alta frecuencia pasando por distintos dispositivos no invasivos con diferentes interfases. Debido a los grandes beneficios de la CPAPn en el paciente pretérmino con dificultad respiratoria (mejora la oxigenación, disminuye el esfuerzo respiratorio y reduce la tasa de reintubación tras la extubación), su uso se ha generalizado, independientemente de la causa de la DR y actualmente es el método más recomendado en su manejo tras la estabilización en paritorio (49,50). Su uso precoz ha modificado también las necesidades de surfactante y ventilación mecánica en esta población, siendo el objetivo principal evitar la intubación y, en caso de no poder conseguirlo, que esta sea de la menor duración y agresividad posible (21). El uso de cánulas nasales para oxigenoterapia de alto flujo (OAF) aún no se recomienda como soporte respiratorio inicial, por ser inferior a la CPAPn como se demostró en el HIPSTER trial (51), aunque su uso está muy extendido tras la extubación.

Una revisión internacional reciente en los centros que forman parte de la iNeo pone de manifiesto que el manejo respiratorio en los prematuros menores de 29 semanas varía de manera importante entre los países, ya que no hay suficiente evidencia en ciertas prácticas como la elección de la modalidad ventilatoria o los criterios de intubación y extubación. Sin embargo, existen similitudes entre ellas, como la modalidad más empleada (SIPPV o ventilación con presión positiva intermitente sincronizada), el amplio uso de cafeína y la escasez de protocolos para guiar la extubación (52).

En cuanto al uso de ventilación mecánica, en los casos en los que fracasa la ventilación no invasiva, el objetivo es conseguir un buen intercambio de gases produciendo el mínimo daño al pulmón. Se debe evitar la sobredistensión (volutrauma) pero también el colapso pulmonar (atelectotrauma). En este sentido, se han desarrollado modalidades duales y otros dispositivos que permiten controlar el volumen corriente administrado y así minimizar la presión que aplica el respirador. La mejor modalidad no ha sido establecida por el momento, aunque se recomiendan, si es posible, el uso de volumen garantizado (parece disminuir la mortalidad y la tasa de DBP (53)), las modalidades sincronizadas y el destete precoz. El uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) es una alternativa a la ventilación mecánica convencional, aunque aún hay escasos estudios comparando ambas modalidades en cuanto a secuelas a medio-largo plazo (como la DBP).

En el caso concreto del SDR, existen unas recomendaciones europeas revisadas periódicamente acerca del manejo de esta patología, centradas especialmente en las indicaciones del tratamiento con surfactante endotraqueal (21).

#### **2.1.1.4.3.2 Surfactante pulmonar**

El uso de surfactante endotraqueal es la herramienta con mayor evidencia y efectividad en el tratamiento del SDR neonatal (54).

Se trata de una compleja estructura de agregados macromoleculares de proteínas, fosfolípidos y carbohidratos, siendo el componente principal la fosfatidilcolina. Su presencia natural en la superficie alveolar reduce la tensión superficial del alveolo y evita su colapso en espiración. Es sintetizado por los neumocitos tipo II, a partir de las 34 semanas de edad gestacional (55).

La aparición de distintos preparados de surfactante exógeno en el mercado a partir de finales de los años 80 ha sido una de las medidas que más ha mejorado la supervivencia del prematuro en los últimos años y es uno de los incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Ha demostrado disminuir la gravedad del SDR, la mortalidad y las fugas aéreas (56). Esta terapia tiende a realizarse de manera precoz (ya no está recomendado su uso profiláctico en pacientes de riesgo) ante la presencia de síntomas sugestivos de SDR grave en el prematuro e incluso puede ser de utilidad en las situaciones en las que el déficit de surfactante pulmonar sea secundario a otra patología como la aspiración meconial, la hemorragia pulmonar, la neumonía... (57)

Existen en el mercado distintos preparados de surfactante exógeno: naturales derivados bovinos (beractant y bovactant) o porcinos (poractant alfa) o sintéticos (pneumactant). Los tres primeros son los comercializados actualmente en Europa. Actualmente, se recomiendan los surfactantes naturales ya que han demostrado un menor número de complicaciones respiratorias (dependencia del respirador y neumotórax) (58). Recientemente nuestro grupo ha publicado una revisión sistemática que no encuentra diferencias entre los dos tipos más comercializados (beractant y poractant alfa) en cuanto a muerte, BPD, neumotórax o fuga aérea (59).

La **técnica de administración** de dicho tratamiento, hasta hace unos años se basaba en la intubación y el depósito del surfactante en la vía aérea a través del mismo tubo endotraqueal, manteniendo desde entonces intubado al paciente y conectado al respirador o extubándolo inmediatamente después (**IN**tubación-**SUR**factante-**EXT**ubación).

En la última década han aparecido nuevas técnicas para su administración. Estas estrategias, conocidas como **LISA** (*Less Invasive Surfactant Administration*) o **MIST** (*Minimally Invasive Surfactant Therapy*), se basan en la colocación de una cánula fina por debajo de las cuerdas vocales mediante laringoscopia directa en respiración espontánea y la administración rápida en bolo de la dosis de surfactante. Esta nueva forma de administración de surfactante ha demostrado ser eficaz y segura, además de reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva y reducir el riesgo de desarrollo de hemorragia intracraneal en sus formas más graves (III y IV) (60). Recientemente se ha confirmado además que, al evitar la intubación y la necesidad de ventilación mecánica, las técnicas LISA pueden reducir de forma significativa el desarrollo de DBP, por lo que su uso se ha generalizado en RNPT con esfuerzo respiratorio eficaz (61,62).

Nuestro grupo ha demostrado su utilidad y seguridad empleando beractant como surfactante natural a una dosis de 100 mg/kg y una cánula específicamente diseñada para la administración de surfactante, en un grupo de recién nacidos de muy bajo peso con SDR (63).

El **criterio de administración** del surfactante exógeno actualmente ha cambiado debido a la evidencia de la superioridad en la administración de rescate, no profiláctica y tras estabilización pulmonar mediante presión positiva no invasiva, de forma precoz, pero no inmediata tras el nacimiento (64). Existe consenso en su administración cuando se produce un deterioro de la oxigenación, de manera que, en las últimas guías europeas se recomienda ante la sospecha de SDR en pacientes que precisen  $FiO_2$  por encima del 30% independientemente de la edad gestacional, buscando una administración muy precoz en el contexto de la evolución del SDR del prematuro (21,48).

#### **2.1.1.4.3.3 Otras medidas**

En función de la gravedad y la causa de la DR, serán precisas otras medidas como soporte inotrópico, sueroterapia, nutrición parenteral o enteral, cafeína, antibioterapia empírica, corticoides postnatales, sedación y analgesia, óxido nítrico inhalado, etc.

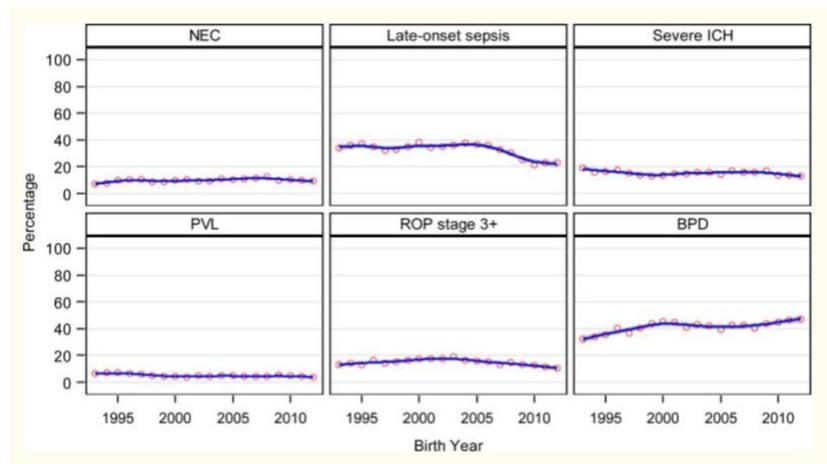
El uso de estas medidas de soporte y otras como la lactancia materna, el tratamiento del *ductus* arterioso persistente y otras, han permitido, en conjunto, mejorar la supervivencia libre de secuelas en los prematuros de muy bajo peso (21).

#### 2.1.1.4.4 Pronóstico del pretérmino con dificultad respiratoria inmediata

El pronóstico de la DR en el RNPT depende en gran parte de la etiología. Centrándonos en las causas pulmonares más frecuentes, la TT tiene un pronóstico excelente, resolviéndose en las primeras 72 horas sin secuelas. En el caso de la neumonía y el síndrome de aspiración meconial, el pronóstico depende de la gravedad de la insuficiencia respiratoria, que puede conllevar elevada morbilidad en los casos más graves que requieran terapias avanzadas como soporte en ECMO (*Extracorporeal membrane oxygenation*, oxigenación por membrana extracorpórea).

En el SDR, gracias a las medidas anteriormente comentadas, como corticoterapia prenatal, uso de CPAP nasal precoz y terapia con surfactante, el pronóstico ha mejorado enormemente, en cuanto a mejoría de la supervivencia y menor necesidad de ventilación mecánica invasiva; sin embargo, a largo plazo, las tasas de DBP no han disminuido en los últimos años, sino todo lo contrario, como se observa en la Figura 8 (65).

**Figura 8: Tendencias en cuanto a la morbilidad neonatal en el periodo 1993-2012 en el grupo de edad 22-28 semanas. Extraído de (65).**



*NEC: Enterocolitis necrotizante, PVL: leucomalacia periventricular, ICH: Hemorragia intracraneal, ROP: Retinopatía de la prematuridad, BPD: Displasia broncopulmonar.*

Como se ha indicado previamente, la clasificación y el diagnóstico de DBP se basa en el tiempo de soporte respiratorio y la FiO<sub>2</sub> que precisa el paciente (Ver Tabla 3).

Los prematuros menores de 30 semanas de gestación nacen en la fase canalicular o sacular del desarrollo pulmonar, de manera que presentarán patología derivada de la alteración del desarrollo vascular y alveolar del pulmón, lo que se denomina actualmente “nueva

DBP”, en contraposición a la “antigua DBP”, descrita en pacientes de mayor edad gestacional nacidos en la era presurfactante y precorticoterapia (9,66).

Basados en esta definición fisiopatológica, es lógico entender que el desarrollo de los tratamientos anteriormente comentados para el manejo de SDR no haya conseguido disminuir de forma contundente las tasas de DBP que, de hecho, están en aumento, con una incidencia de entre el 13 y el 32% según datos de la iNeo, existiendo amplias diferencias entre los distintos países, por ejemplo, en España (datos de SEN1500 2007-2010) la tasa de DBP en los menores de 1500 g es del 15% (4).

Respecto a los riesgos a largo plazo que presenta esta población de prematuros con DBP, no se limitan exclusivamente a problemas respiratorios (se ha descrito peor función respiratoria y mayor frecuencia de infecciones respiratorias y asma en este grupo), si no que también presentan un mayor riesgo de parálisis cerebral, peor desarrollo cognitivo y del lenguaje y menor crecimiento del perímetro craneal. Además, hasta el 50% de los prematuros con DBP moderada-grave presentan hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha. (67).

El estudio de predictores genéticos y bioquímicos y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas como inhibidores de la fosfolipasa A2 y de la fosfodiesterasa, agonistas del factor nuclear de transcripción PPAR $\gamma$  o células madre y la investigación en profundidad de tratamientos empleados desde hace años como la cafeína, las vitaminas A y D, los diuréticos o incluso la ligadura quirúrgica del ductus, podrán modificar en los próximos años el manejo de estos pacientes, pudiendo disminuir su incidencia y gravedad (67).

**Tabla 3. Clasificación y definición actual de la Displasia Broncopulmonar. Extraído de (9)**

Grado/gravedad	Definición
1/leve	Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario durante $\geq 28$ días pero respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional
2/moderada	Necesidad de O <sub>2</sub> suplementario durante $\geq 28$ días y FiO <sub>2</sub> < 30% a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional
3/grave	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y FiO <sub>2</sub> > 30% y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 ó más semanas de edad gestacional
1.F/leve	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y documentar SaO <sub>2</sub> > 90% con aire ambiente a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional
2.F/moderada	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y necesidad documentada de FiO <sub>2</sub> < 30%, basada en el fallo para mantener una SaO <sub>2</sub> > 90% tras un test de reducción de oxígeno reglado a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional
3.F <sup>a</sup>	Necesidad de O <sub>2</sub> durante $\geq 28$ días y FiO <sub>2</sub> > 30% basado en una SaO <sub>2</sub> de oxígeno reglado y/o presión positiva continua (CPAP nasal) o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta, lo que ocurra antes, en menores de 32 semanas de edad gestacional o a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes, en los de 32 o más semanas de edad gestacional

F: fisiológica.  
 Modificado de Jobe y Bancalari<sup>23</sup> y Stenson et al.<sup>36</sup>.  
<sup>a</sup> En las formas 3/graves no es estrictamente necesario confirmar dependencia de FiO<sub>2</sub> > 30% si la SaO<sub>2</sub> es 90-96%.

## 2.2 Los ultrasonidos y su uso en Medicina

Desde el descubrimiento del efecto piezoeléctrico por los hermanos Jacques y Pierre Curie en 1881, la aplicabilidad de los ultrasonidos en Medicina se ha extendido por todas sus ramas con múltiples aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

### 2.2.1 Bases físicas de los ultrasonidos

La definición de ultrasonido (US) es aquel que posee una frecuencia por encima de la capacidad audible del ser humano, es decir, por encima de 20000 hercios (Hz).

Se deben a la vibración que se genera en un cristal al ser atravesado por una corriente eléctrica, lo que se conoce como efecto piezoeléctrico. Estos ultrasonidos, viajan por el medio y chocan contra las estructuras que encuentran a su paso, siendo devueltos al cristal de nuevo, de manera que se genera una corriente eléctrica en sentido contrario que permite la obtención de imágenes al ser procesadas por un ordenador (68).

Los ultrasonidos que se emplean en Medicina con finalidad diagnóstica son aquellos que se encuentran entre 1 y 15 megahercios (MHz) habitualmente.

Características físicas del ultrasonido:

**-Frecuencia:** Número de ciclos por segundo. Su unidad es el Hz.

**-Velocidad de propagación:** Velocidad a la que viaja el ultrasonido en un determinado tejido. Depende de la densidad y de la compresibilidad del tejido. En general, el ultrasonido viaja más rápidamente en los sólidos que en los líquidos y en éstos que en los gases. Se mide en metros/segundo (m/seg).

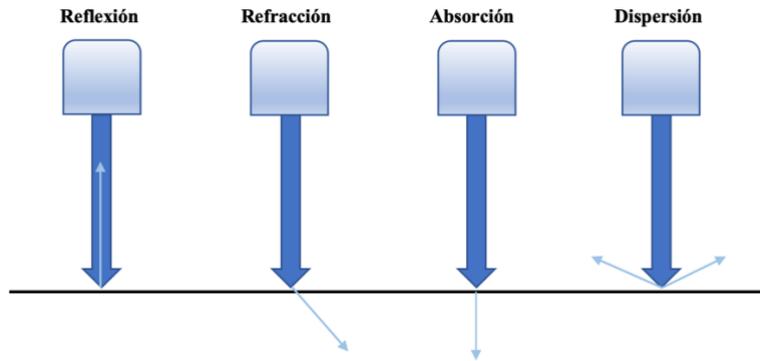
**-Amplitud:** Altura máxima de la onda. Hace referencia a la intensidad del sonido. Se mide en decibelios (dB).

**-Longitud de onda:** Distancia entre el inicio y el fin de un ciclo. Su unidad es el milímetro (mm). Se obtiene dividiendo la velocidad entre la frecuencia.

Interacciones del ultrasonido con los tejidos (69,70): Figura 9.

1. **Reflexión:** Cuando el haz de ultrasonidos llega a una interfase (límite entre dos medios con distinta impedancia acústica), una parte del mismo vuelve a la fuente emisora (eco) y el resto sigue propagándose hasta la siguiente interfase. Es el fenómeno que permite la obtención de imágenes mediante ultrasonidos. La impedancia acústica es el resultado de la densidad y la velocidad de propagación del medio. Según la reflexión, obtendremos imágenes anecoicas (negras, no hay reflexión), hipoecoicas (grises, reflexión débil) o hiperecoicas (blancas, reflexión intensa).
2. **Refracción:** Cuando el haz de ultrasonidos incide en la interfase con un cierto ángulo, una parte del mismo volverá a la fuente emisora con el mismo ángulo con el que ha incidido y el resto, continuará progresando, pero será separado de la línea recta en un ángulo que dependerá de la diferencia de velocidad en cada tejido y del ángulo de incidencia. Este fenómeno genera artefactos y puede causar confusión en la imagen obtenida.
3. **Atenuación:** La intensidad del haz va disminuyendo a medida que penetra en los tejidos. En esta atenuación intervienen los fenómenos de reflexión, refracción, dispersión (reflexión en múltiples direcciones) y absorción (transferencia de energía a los tejidos transformándose en calor).

**Figura 9. Interacción del ultrasonido con los tejidos.**

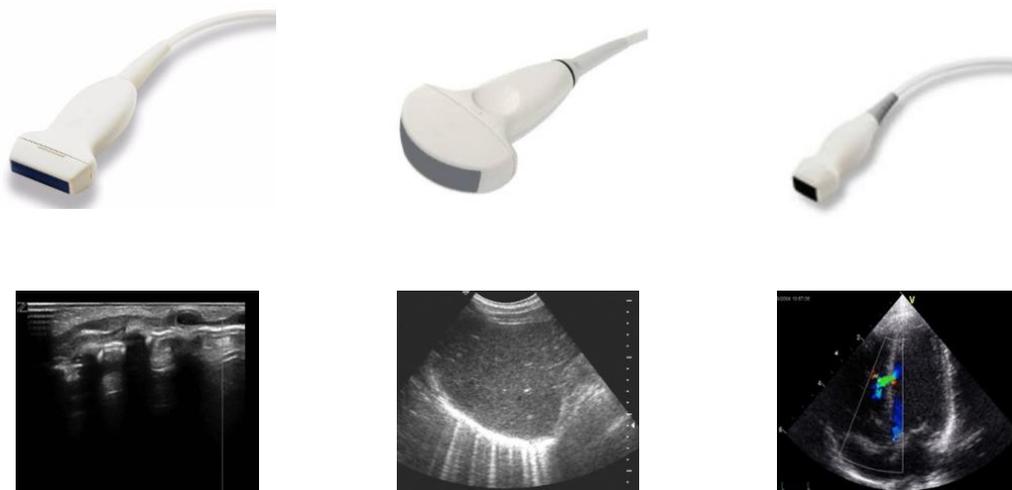


### 2.2.2 Estructura del ecógrafo. Modos ecográficos

El ecógrafo está constituido por diferentes elementos. Un **generador** emite pulsos de corriente eléctrica que hacen vibrar a los cristales que se encuentran en el interior del **transductor**. La vibración de estos cristales, por el efecto piezoeléctrico, genera los pulsos de US (emite y recibe, de forma alterna, lo que se denomina “frecuencia de repetición de pulsos”).

Según la orientación de estos cristales, el transductor puede ser lineal, convexo o sectorial. La imagen obtenida será diferente en función del transductor empleado (Figura 10).

**Figura 10. Transductores ecográficos y la imagen que se obtiene con cada uno de ellos. De izquierda a derecha: Lineal, convexo, sectorial.**



Los ecos que regresan al transductor, hacen vibrar de nuevo a los cristales, generándose una **corriente eléctrica** en sentido contrario, que se transmite al **conversor analógico-digital** y se muestra en la pantalla del **monitor**. Puede almacenar la información en distintos sistemas según el tipo de ecógrafo y su antigüedad.

Los ecógrafos actuales, permiten realizar el estudio de las estructuras anatómicas en distintos modos: Figura 11.

-**Modo A** (Modulación de amplitud): Es el más antiguo, representa mediante espículas verticales la posición de las estructuras en una línea. Tiene hoy escasa utilidad.

-**Modo B** (Modulación del brillo o bidimensional): Puede ser estático o dinámico. El más empleado hoy es el dinámico, que ofrece una imagen a tiempo real mediante la emisión de un número elevado de pulsos de US por segundo desde los cristales de la sonda.

-**Modo M** (Motion mode): Variante del modo B en la que un solo haz de US muestra imágenes unidimensionales en movimiento. Se presenta en un trazado continuo con dos ejes: en el vertical, la línea de puntos, y en el horizontal, el tiempo.

-**Modo Doppler: continuo, pulsado, color, power color doppler, doppler tisular (Tdi)**: Basados en el cambio de frecuencia que se produce cuando existe movimiento relativo entre la fuente emisora y el receptor (efecto doppler). Son de utilidad para estudiar flujos y velocidad, especialmente en ecocardiografía.

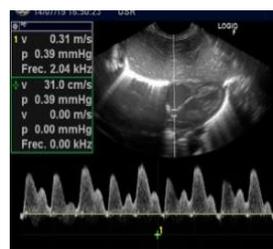
*Figura 11. Modos ecográficos*



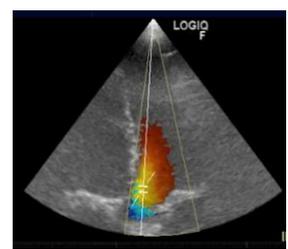
**Modo B (2D)**



**Modo M**



**Doppler pulsado**



**Doppler color**

### 2.2.3 Artefactos ecográficos

Como se ha señalado anteriormente, los fenómenos de interacción del US con los tejidos originarán una imagen en la pantalla, a tiempo real, pero que puede verse influenciada por “**falsas imágenes**” o **artefactos** que el operador debe conocer y saber interpretar, ya que en ciertas ocasiones pueden ser de utilidad, como es el caso de la ecografía pulmonar, pero en otras pueden confundir y generar ideas erróneas (69–73). Describimos los más importantes (Ver Figura 12):

**-Sombra acústica:** Una estructura refleja por completo el haz de US (hueso, litiasis), de manera que se aprecia la superficie de dicha estructura como hiperecogénica y tras ella, una zona hipoecogénica.

**-Refuerzo posterior:** Ocurre cuando una estructura presenta muy buena transmisión del US, sin ecos en su interior, de forma que se verá hipoecoica y al atravesarla, los US chocan con un medio sólido ecogénico, mostrándolo como un halo hiperecoico. Típico de quistes o la vejiga.

**-Sombra quística lateral:** Suele ir asociado al anterior, aparece sombra acústica en la profundidad de una superficie curvada.

**-Reverberación:** Imágenes lineales hiperecogénicas paralelas entre sí que aparecen cuando los US atraviesan una interfase que separa dos medios con muy diferentes impedancias acústicas (ejemplo: sólido (pleura)-aire (pulmón)). En el pulmón se expresa como la presencia de líneas A (horizontales, paralelas a la pleura) e indica aireación normal del pulmón.

**-Ring down o cola de cometa:** Líneas hiperecogénicas verticales que se deben a la interacción del ultrasonido con estructuras con diferente impedancia acústica. Por ejemplo, en el pulmón, reflejan la presencia de líquido en los septos interlobulillares dentro de una estructura que normalmente debería presentarse aireada. A mayor número de estos artefactos, mayor cantidad de líquido intersticial.

**-Imagen en espejo:** Se produce cuando el haz de ultrasonidos incide sobre una estructura curvilínea que actúa como interfase especular. En este tipo de interfases, los ecos vuelven al transductor cuando la incidencia ha sido perpendicular, pero si no ha sido así, algunos pueden volver tras cambiar su trayectoria y rebotar contra otra interfase que los refleje hacia la sonda (sufren retardo por mayor recorrido). Ejemplo: diafragma.

**-Anisotropía:** Una estructura anisotrópica es aquella que muestra propiedades diferentes según la dirección en la que es alcanzada por el haz de US. Ejemplo: tendones (el US que

es devuelto al transductor será mayor o menor en función del ángulo de incidencia del haz sobre las fibras).

**-Artefacto de ancho de haz:** La anchura del haz de US depende del transductor. Cuando la estructura estudiada es más pequeña que el ancho del haz, los ecos en esa zona dependerán de la propia estructura y de los tejidos circundantes, por lo que se puede falsear su aspecto (Ejemplo: aparecer ecos en el interior de quistes simples).

**-Variación en la velocidad de los US:** La velocidad media de los US en nuestro organismo es de 1540 m/seg. Cuando los US atraviesan estructuras que los transmiten a menor velocidad, como la grasa, el equipo interpretará que la distancia es mayor que la real. Ejemplo: infiltración grasa.

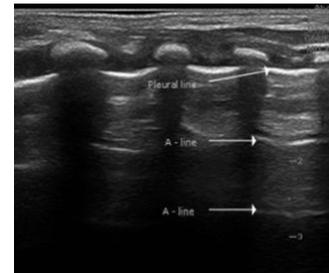
*Figura 12. Artefactos ecográficos. Extraído con permiso de (69,72–74)*



**Sombra acústica**



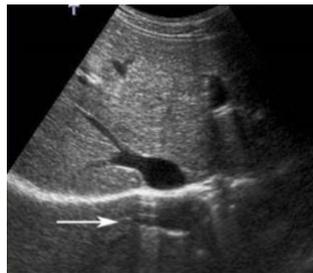
**Refuerzo posterior y sombra quística lateral**



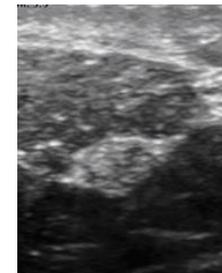
**Reverberación**



**Colas de cometa**



**Imagen en espejo**



**Anisotropía**

#### 2.2.4 Uso de los Ultrasonidos en Medicina. Ventajas y limitaciones

El uso de los ultrasonidos en Medicina se remonta a principios del siglo XX, basándose en el uso del sónar, empleado por primera vez en la primera Guerra Mundial (1914-1918). La primera imagen ecográfica de un cráneo humano se publicó en 1947 y a lo largo de

las siguientes décadas, debido a sus importantes ventajas, se extendió su uso en Radiología, Obstetricia y Cardiología (68).

Las **ventajas** que presenta el uso de la ecografía como técnica de imagen son (73):

**-Inocua:** Al contrario que en el caso de la radiación ionizante o el uso de contrastes, el uso de ultrasonidos en el cuerpo humano carece de efectos secundarios, lo que la hace ideal para el seguimiento de la gestación y la realización de imágenes repetidas, permitiendo objetivar la evolución tras la instauración de un tratamiento.

**-Rápida y bien tolerada:** El hecho de que el paciente no esté aislado en una sala de exploración, sino junto al explorador, mejora la tolerancia de la técnica que puede realizarse en pocos minutos en muchos casos.

**-Económica:** No precisa de unas instalaciones específicas, y la adquisición de un equipo de ultrasonidos portátil permite la realización de múltiples estudios a cada paciente que ingresa en la unidad.

**-Desplazable:** Gracias al gran desarrollo tecnológico que ha experimentado en los últimos años, se han desarrollado equipos portátiles que permiten su traslado dentro del centro hospitalario, sin necesidad de mover al paciente e incluso, los equipos de menor tamaño pueden usarse en unidades de transporte (75), en medicina extrahospitalaria o en países con escasos recursos (76).

**-Dinámica:** Durante la prueba se pueden realizar técnicas que mejoran su rendimiento, como la instilación de suero, ciertas maniobras exploratorias (ejemplo: estudio de la cadera infantil o tendones) o incluso acompañar la palpación de vasos o del abdomen con el transductor para confirmar ecográficamente la sospecha diagnóstica (masas, trombosis venosas...).

**-Reproducible:** La evaluación estandarizada ecográfica actual permite que la ecografía pueda ser realizada por diversos profesionales siguiendo unas pautas y la imagen obtenida tenga alta concordancia. Además, los equipos actuales permiten grabar y revisar las imágenes.

En cuanto a sus **limitaciones**, además de que la presencia de aire y superficies óseas obligan a buscar una adecuada ventana acústica que permita evaluar en profundidad, se debe destacar que tiene una elevada sensibilidad para detectar lesiones pero la especificidad es menor en algunos casos, especialmente en tumores.

Además, en manos no expertas existe riesgo de malinterpretar hallazgos y artefactos que pueden conducir a una decisión errónea en el paciente (73,77). Los efectos biológicos del uso de ultrasonidos en los tejidos han sido analizados en estudios en animales, retrospectivos y revisiones sistemáticas, sin que se haya encontrado relación con ninguno de los efectos adversos estudiados. Se basan en el índice mecánico y el índice térmico, calculados automáticamente por el ecógrafo y que deben mantenerse en niveles mínimos, basándose en el principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*), es decir, tan reducidos como sea razonablemente posible (78).

### **2.3 Ecografía en el punto de atención al paciente (POCUS)**

Debido al desarrollo cada vez mayor de los aparatos de ultrasonidos y gracias a la aparición de los equipos portátiles en las últimas décadas, esta técnica de imagen se ha abierto paso como una herramienta de gran utilidad en la atención al paciente crítico dentro de las UCI, siendo realizada por el médico responsable del paciente: es la **ecografía en el punto de atención o “point-of-care ultrasound” (POCUS)**(68,79–81). Consiste en la utilización de los ultrasonidos a pie de cama y constituye una técnica que complementa y potencia la anamnesis y la exploración física, especialmente en el ámbito del paciente grave, mediante el empleo de la ecografía portátil, sin necesidad de traslado del paciente a las unidades de Radiología (82).

Puede ser realizada por el médico a cargo del paciente, si tiene el entrenamiento adecuado, facilitando la comprensión fisiopatológica de la enfermedad y permitiendo la toma inmediata de decisiones terapéuticas al ser el mismo médico quien realiza la historia clínica, la exploración física y la exploración ecográfica, integrando esta información en el contexto clínico del paciente. Dentro de la gran complejidad que supone el estudio ecográfico del cuerpo humano, la ecografía “*point-of-care*” selecciona exploraciones sencillas con alta utilidad clínica (83), sin pretender realizar un examen anatómico estructurado, sino responder a cuestiones que afectan al manejo del paciente.

Sus aplicaciones son variadas, desde la canalización de accesos vasculares al estudio de patología cardiovascular, respiratoria, neurológica... (84,85). Ver Tabla 4.

Fue el Dr. Lichtenstein en 1990 quien reportó por primera vez una serie de 150 adultos ingresados en UCI a los que el médico intensivista realizaba un estudio ecográfico sistemático a su ingreso, incluyendo ecografía torácica, abdominal y de grandes vasos.

Hasta entonces, la utilidad de la ecografía a pie de cama en el paciente crítico había sido descrita desde los años 80 en diversas patologías, pero no era realizada por el médico a cargo del paciente, sino por el radiólogo (86).

En esta serie, el estudio ecográfico ayudó al manejo inmediato del 22% de los pacientes, detectando desde empiemas pleurales a abscesos hepáticos, trombosis o hematomas (84). Además, en el resto de los pacientes fue de utilidad para realizar técnicas invasivas o aportó diagnósticos con un posible impacto a largo plazo (como quistes o litiasis renales, cirrosis hepática...) y en 29 pacientes fue normal, lo que fue decisivo también en el manejo.

Desde aquel artículo, gracias al gran avance tecnológico que supusieron los ecógrafos portátiles, el uso de la ecografía a pie de cama se ha desarrollado enormemente, no solo en las unidades de cuidados intensivos (87,88), sino también en los servicios de urgencias, las unidades de transporte de pacientes críticos, atención primaria y en múltiples especialidades médicas o quirúrgicas como nefrología, medicina interna, traumatología, urología, y por supuesto, pediatría (80). Incluso se han publicado los resultados de su uso en la Estación Espacial Internacional de la NASA (89–94) y diversos trabajos han defendido su utilidad en la reciente pandemia producida por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en 2019-2020 gracias a las características anteriormente descritas (95,96) .

Son múltiples los artículos y consensos internacionales que apoyan el uso de la ecografía clínica dentro del algoritmo habitual de toma de decisiones en Medicina. Esta herramienta no sustituye a la anamnesis ni a la exploración física, pero puede orientarlas, reforzarlas y aumentar su sensibilidad, ya que la exploración física tiene limitaciones en ciertas patologías y es dependiente de la experiencia del clínico; sin embargo, la ecografía puede detectar la enfermedad en una fase más precoz y en muchos casos presenta una curva corta de aprendizaje (97). Ver Figura 13.

**Tabla 4. Usos comunes de la ecografía point-of-care en el adulto crítico. Extraído con permiso de (85).**

LOCALIZACIÓN	USO CLÍNICO
<b>Ecocardiografía</b>	Shock obstructivo (taponamiento cardíaco, obstrucción al tracto de salida), shock cardiogénico (función ventricular y valvular, infarto agudo de miocardio), shock distributivo o hipovolémico, endocarditis.
<b>Ecografía torácica</b>	Neumotórax, derrame pleural, síndrome intersticial, edema pulmonar, confirmación posición tubo endotraqueal, movilidad y contractilidad diafragmática. Guiar procedimientos invasivos (drenaje pleural/pericárdico).
<b>Ecografía abdominal</b>	Examen e-FAST en politraumatizado (derrame pericárdico/pleural, líquido libre en abdomen), ascitis, cirrosis, abscesos hepáticos, patología vesícula/vía biliar, hidronefrosis, volumen vejiga, obstrucción intestinal, origen sepsis.
<b>Ecografía vascular</b>	Canalización catéteres venosos o arteriales, Trombosis venosa profunda, respuesta a fluidos.
<b>Neuroecografía</b>	Diámetro nervio óptico en HTIC, flujo carótida y ACM (doppler transcraneal).

*HTIC: Hipertensión intracraneal, ACM: Arteria cerebral media.*

**Figura 13. Ecografía clínica integrada en la toma de decisiones en Medicina. Extraído con permiso de (83)**



La formación en ecografía clínica dentro del programa de especialización en Cuidados Intensivos se ha abordado por distintas sociedades científicas: *American College of Chest Physicians*, *Society of Critical Care Medicine programme*, *Canadian Intensive Care Society programme*, *the Core Ultrasound Skills in Intensive Care (CUSIC)* en el Reino Unido y la *European Society of Intensive Medicine (ESICM)*, además de otros como el WINFOCUS (*World Interactive Network Focused On Critical Ultrasound*). Entre dichos programas, existen importantes diferencias en cuanto al número de estudios que se deben aportar, la duración del programa, el tipo de patología que debe ser reconocida, etc (98,99). Esta variabilidad, puede ser un argumento en contra de esta técnica, ya que no hay una acreditación internacional con un amplio consenso, aunque en los últimos años se ha desarrollado en Europa el proyecto CoBaTrICE (Capacitación basada en competencias en Medicina Intensiva en Europa), liderado por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva, con participación española, con el objetivo de unificar la formación.

En **España**, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) publicó en 2014 un documento de consenso para el uso de la ecografía en Medicina Intensiva (100). En ella, desgranar el proceso de capacitación en ecografía clínica que debe realizar el intensivista estableciendo 3 niveles, y destacan que dicha formación debe adquirirse (al menos, iniciarse) durante el periodo de formación como médico interno residente (MIR). En este consenso, se recomienda que el intensivista adquiera capacitación en ecocardiografía básica, ecografía general, ecografía vascular, pleuropulmonar y craneal, además de protocolos como el **FEEL** (*Focused Echocardiography Evaluation in Life Support*), destinado a descartar causas reversibles de la parada cardiorrespiratoria, el protocolo **FATE** (*Focused Assessment with Transthoracic Echocardiography*) y el **e-FAST** (*Extended Focussed Assessment with Sonography in Trauma*), que se emplea en la evaluación al paciente politraumatizado para encontrar líquido libre en abdomen, pleura o pericardio, orientando el manejo posterior según los hallazgos. Todos estos protocolos están orientados a diagnosticar o excluir patología urgente que modifique el tratamiento, es decir, con un objetivo funcional, no anatómico (83).

El impacto del uso de la ecografía clínica en Cuidados Intensivos en el manejo del paciente crítico ha sido analizado en varios trabajos, reportando que el resultado de dicha prueba modificó el manejo del paciente en numerosas ocasiones, especialmente la ecocardiografía. En la revisión de imágenes de ecografía “*point-of-care*” más larga publicada en adultos, Bernier-Jean y cols evaluaron de forma retrospectiva 1215 ecografías en 968 pacientes. Hasta el 58,4% de los estudios cardiacos supusieron una modificación del tratamiento, sobre todo en cuanto al manejo de fluidos en el paciente inestable (la evaluación de la vena cava inferior para administrar o no líquidos en la resucitación modificó el manejo hasta en el 70% de los casos) aunque aún no se dispone de datos que demuestren un cambio en el pronóstico a largo plazo del paciente (82). A la hora de implementar esta herramienta dentro del manejo habitual del paciente en UCI, las principales barreras que existen son la falta de entrenamiento formal, los problemas médico-legales derivados de un error en el diagnóstico y la resistencia a que una herramienta tradicionalmente empleada por ciertos servicios (como Cardiología y Radiología) sea empleada por otros clínicos (101).

### 2.3.1 Ecografía en el punto de atención en Neonatología

El uso de la ecografía a pie de cama en Neonatología se ha ido extendiendo en las últimas décadas, aunque de forma más lenta que en el paciente adulto. En 2020, la **ESPNIC** (*European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care*) ha publicado unas guías europeas que evalúan el nivel de evidencia de la ecografía “*point-of-care*” en distintas indicaciones y establecen una serie de recomendaciones sobre el uso de la ecografía a pie de cama en el niño y el recién nacido (80). A nivel nacional, en 2020 se ha creado un grupo de trabajo de ecografía neonatal dentro de la SENEo cuyo objetivo es conocer el estado de implementación de esta herramienta en las diferentes unidades neonatales españolas, facilitar herramientas formativas, establecer recomendaciones y niveles de entrenamiento específicos para el desarrollo del POCUS neonatal, definir los grados de capacitación y crear redes temáticas de investigación.

Existen amplias diferencias a nivel mundial en cuanto al uso de la ecografía clínica en el paciente neonatal, como describieron el Dr Evans y cols en 2011 en “*Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives*”, de donde se extrae que en **España** no se dispone a día de hoy de ningún sistema de capacitación

específica en ecografía clínica neonatal como sí hay en otros países como Australia o Nueva Zelanda, pero que a la vez es una herramienta empleada a diario por muchos neonatólogos, especialmente en lo que a ecografía cerebral y ecocardiografía funcional neonatal (EFN) se refiere (102).

Una encuesta realizada en Estados Unidos en 2017 mostró que en el 80% de las unidades neonatales no existía la opción de realizar una ecografía emergente (<10 minutos) y que el 72% de los neonatólogos no tenían formación en ecografía “*point-of-care*”; sin embargo, el 84% consideraban esta herramienta como útil para el manejo del neonato enfermo. Las principales dificultades a la hora de implementar esta herramienta según esta encuesta son la falta de guías clínicas para la formación en ecografía, la falta de apoyo del servicio de Radiología y las preocupaciones legales (101).

Por el momento, **a nivel europeo** no se dispone de guías clínicas en cuanto a la formación de los neonatólogos en ecografía clínica general, aunque sí existen en cuanto a EFN, desde el año 2016 (103). Esta guía supone un acuerdo de mínimos que establece las características de las unidades donde esta capacitación se debe adquirir, así como la formación teórica y práctica que debe demostrar el candidato, siempre supervisada por un experto (cardiólogo o experto en ecocardiografía funcional).

En una encuesta publicada por Roehr y cols en 2013 acerca del uso de EFN en Europa, hasta el 74% de las unidades tenían algún neonatólogo con conocimientos en EFN, sin embargo, ésta era realizada habitualmente por el cardiólogo pediátrico. En el 55% de las unidades se ofrecía formación en EFN pero sólo el 15% de los Colegios ofrecían cursos oficiales (104). No se dispone de datos publicados sobre su uso en las UCIN españolas, aunque Corredera y cols publicaron su experiencia empleando EFN en la práctica clínica durante 1 año y los resultados son similares a los reportados en adultos, modificando el tratamiento del paciente en el 36,9% de los casos (62 de 168 ecografías, fundamentalmente relacionado con el manejo del DAP) (105).

El uso más conocido y establecido de la ecografía “*point-of-care*” en Neonatología es la **ecografía cardiaca**: “*Targeted neonatal echocardiography*” en Estados Unidos, “*Neonatologist performed cardiac ultrasound*” en Australia o “*neonatologist performed echocardiography*” en Reino Unido.

Todas estas nomenclaturas tienen en común que la ecografía es realizada por el clínico (en este caso, el neonatólogo) y con un objetivo funcional, no anatómico (106). El líder mundial en la formación en ecocardiografía funcional neonatal (EFN) es el grupo australiano, incluido en el ASUM (*Australasian Society for Ultrasound in Medicine*), donde hasta el 90% de los neonatólogos tienen una formación básica en ecografía “*point-of-care*”, gracias a un programa con muchos años de experiencia que combina formación práctica y teórica, tanto en ecografía cardíaca como cerebral (102).

Existen otras guías de acreditación y formación en EFN, elaboradas en Estados Unidos y Reino Unido, así como en Europa (107,108). Los requisitos que debe conseguir el aspirante son distintos entre ellas, especialmente en lo que a estancias formativas y tipo de imágenes adquiridas se refiere, aunque el uso original de esta técnica tiene como objetivo la valoración de la función miocárdica, del flujo sistémico y pulmonar, y de los cortocircuitos intra y extracardiacos, así como la perfusión tisular de forma seriada, siempre tras haber sido descartada la presencia de cardiopatía congénita por el cardiólogo infantil (109).

Hay evidencia de que el uso de esta herramienta permite una mejor evaluación y comprensión fisiopatológica de la circulación transicional y los problemas habituales a nivel hemodinámico en el neonato enfermo, como el manejo del DAP, de la hipertensión pulmonar, la sepsis y la inestabilidad cardiovascular y, aunque hay múltiples reportes de casos en los que la EFN ha modificado el tratamiento y manejo del RN, el impacto a largo plazo aún no está establecido (105,110).

En contraposición a la EFN, para la **ecografía clínica general** en el neonato no se dispone de guías consensuadas que establezcan su necesidad y las recomendaciones para la acreditación en su uso. Sin embargo, la realidad es que los neonatólogos la emplean de manera habitual desde hace años, generalmente con la supervisión “a posteriori” de radiólogos y otros especialistas. Por ejemplo, Burdjalov y cols en 2002 publicaron una serie de casos en los que se realizaron diversos diagnósticos de hidrocefalia, hemorragias intraventriculares grado III-IV y leucomalacia periventricular en recién nacidos tras la adquisición de un ecógrafo portátil en la unidad, de manera que el diagnóstico de

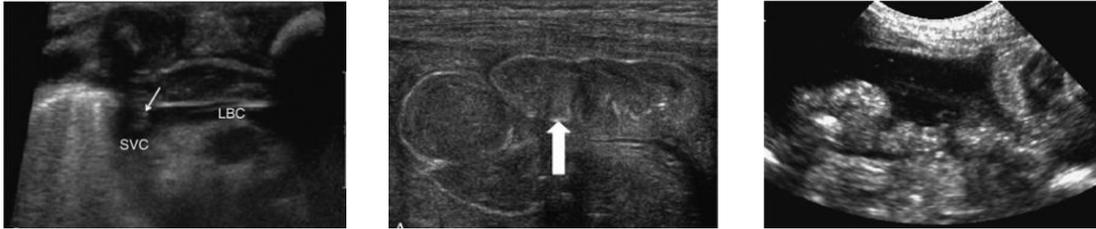
sospecha se pudo confirmar en el momento sin tener que demorarlo por no disponer de radiólogo pediátrico las 24 horas del día (111).

También se ha descrito la utilidad de la ecografía clínica para comprobar la adecuada posición de distintos **dispositivos**, como tubos endotraqueales, catéteres umbilicales (tanto arteriales como venosos) y catéteres centrales de acceso periférico. Una reciente revisión compara la literatura disponible hasta ahora respecto a la localización del **tubo endotraqueal** mediante ecografía (12 ensayos clínicos y 3 experiencias personales) y muestra excelentes resultados, con una sensibilidad por encima del 90% en la mayoría de ellos y además con una mayor rapidez en la obtención de la información que la radiografía de tórax y sin la exposición a radiación ionizante (112).

Del mismo modo, la comprobación de la correcta localización de los catéteres intravenosos obliga a la realización de una radiografía simple y aumenta, por tanto, la irradiación. Michel y cols, en 2011 publicaron el primer estudio prospectivo comparando la ecografía con la radiografía de tórax-abdomen para la determinación de la posición central o no de **catéteres venosos umbilicales**. Encontraron superioridad de la ecografía (sensibilidad 93,3%, especificidad 95,6%) respecto a la radiografía (sensibilidad 66,7%, especificidad 63%) para determinar la posición de la punta distal del catéter, recomendando su realización tras todas las canalizaciones para mejorar la correcta fijación de la misma. Además, la ecografía fue capaz de detectar complicaciones como trombosis o malposiciones que obligaban a la retirada del catéter. En este trabajo, la ecografía es realizada a pie de cama pero por el radiólogo, aunque los autores recomiendan la formación de los neonatólogos en la técnica (113). Figura 14.

Otro uso hasta ahora poco extendido de la ecografía a pie de cama en Neonatología es el estudio del paciente con sospecha de **enterocolitis necrotizante**. La radiografía de abdomen es, hasta ahora, la prueba radiológica más empleada en el estudio de estos pacientes, en muchos casos realizada periódicamente para el seguimiento y la vigilancia de complicaciones como aerobilia o neumoperitoneo, además de identificar las áreas de neumatosis intestinal típicas de la enfermedad.

*Figura 14: Ejemplos uso de ecografía “point-of-care” en el RN. Extraído con permiso de (114)*



<b>Localización vascular</b> (Unión vena superior con vena braquiocefálica derecha).	<b>catéter</b>	<b>Neumatosis intestinal</b> (puntos hiperecogénicos en la pared intestinal).	<b>Líquido libre</b> con ecos en su interior, sugestivo de perforación intestinal.
--	----------------	---	--

La ecografía abdominal, es capaz, en manos expertas, de demostrar estos signos radiológicos, ya que la equivalencia en ecografía sería la aparición en la pared intestinal de múltiples puntos hiperecogénicos con sombra acústica posterior, que pueden llegar a rodear por completo la pared del vaso, Figura 14. Además, la ecografía permite detectar líquido libre, tanto hipoecoico (ascitis) como con ecos en su interior (sugestivo de perforación intestinal), engrosamiento de la pared intestinal, aire libre en caso de perforación y disminución de la perfusión intestinal mediante doppler.

Una combinación de varios o todos estos signos radiológicos ha demostrado una sensibilidad del 82% y una especificidad del 78% para determinar mal pronóstico (114,115), por lo que cada vez es más empleada (116).

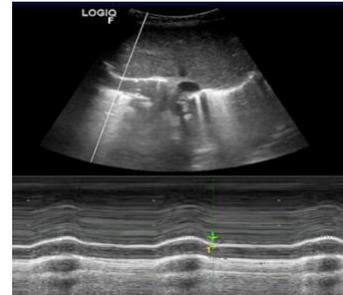
A nivel torácico, además de en la evaluación cardíaca, el uso de la ecografía a pie de cama en el RN se centra en el estudio del **diafragma y del pulmón**. El estudio de la movilidad diafragmática es de interés en pacientes con sospecha de parálisis o paresia diafragmática, especialmente tras cirugía cardíaca. Se puede realizar mediante fluoroscopia o ecografía. Basada en la experiencia de la ecografía diafragmática en el adulto, se evalúa la excursión diafragmática de ambos hemidiafragmas en tiempo real en 2D o en Modo M, lo que nos permitirá conocer si el movimiento es adecuado y simétrico o no, así como su cambio de grosor en ambas fases del ciclo respiratorio. Por el momento, existen escasas referencias bibliográficas al respecto, aunque ya hay publicaciones que determinan los valores

normales de niños sanos a término y pretérmino e incluso se han realizado comparativas con distintos tipos de soporte respiratorio (117–120). Figura 15.

**Figura 15. Estudio ecográfico del diafragma**



**Modo 2D.** Flecha indica hemidiafragma derecho.



**Modo M.** Se observa movilidad diafragmática normal.

A continuación, se desarrolla la situación actual respecto al uso de la ecografía pulmonar.

### 2.3.2 Ecografía pulmonar

Uno de los usos más extendidos de la ecografía a pie de cama en las últimas décadas, tras la ecocardiografía, es la ecografía pulmonar.

A finales de los años 70, se interpretaba el pulmón como un órgano inaccesible a los ultrasonidos debido a que, al estar ocupado por aire, los reflejaría por completo y no permitiría su evaluación. Sin embargo, ya existen referencias desde el año 1983 del uso de la ecografía torácica por parte del grupo del doctor Lichtenstein. El primer uso que se hizo de ella fue en el diagnóstico del derrame pleural (84,86), pero desde entonces se ha ampliado enormemente el número de patologías en las que la ecografía es de utilidad y a día de hoy se podría considerar un “moderno estetoscopio”, en el sentido de ser una extensión de la evaluación tradicional del tórax basado en la exploración física (85).

Se debe a este autor el desarrollo inicial de la semiología que se emplea actualmente en la ecografía pulmonar (84,121), que fue objeto de una conferencia internacional de consenso en 2012 por parte de la “*International Liaison Committee on Lung Ultrasound*”, cuando se realizó una extensa revisión bibliográfica y estableció la calidad de la evidencia

basada en el método GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) de los distintos usos de la ecografía pulmonar (121).

El principio básico que explica la interpretación de las imágenes obtenidas mediante el uso de los ultrasonidos en el pulmón es que los hallazgos dependerán de la proporción de aire y líquido en éste. La exploración ecográfica del pulmón no tiene base anatómica sino que se basa en la interpretación de artefactos (122).

Requiere de entrenamiento y aprendizaje para dominar y entender los artefactos en los que se basa, sin embargo, esta curva de aprendizaje se ha descrito más corta que para otro tipo de técnicas basadas en ultrasonidos; de hecho, con unos conocimientos básicos de ecografía y un entrenamiento de 1 hora (30 minutos teóricos y 30 minutos prácticos), se han reportado resultados óptimos en cuanto a la capacidad de diagnóstico de neumonía mediante ecografía en niños (123,124). Distintas enfermedades pueden presentar el mismo aspecto ecográfico, pero, una vez más, es una herramienta que se debe entender como una extensión de la evaluación clínica, por lo que los hallazgos deben integrarse dentro del contexto global del paciente (124).

Las principales limitaciones de la ecografía pulmonar son las siguientes: no permite realizar medidas cuantitativas (aunque sí semicuantitativas) excepto en el caso del derrame pleural y no evalúa las zonas profundas del pulmón, por lo que su utilidad se limita a las enfermedades que alcancen la superficie pulmonar (por ejemplo, un tumor pulmonar que esté rodeado de pulmón sano, no será visible por ecografía). Además, pueden existir dificultades individuales en cada paciente, como la obesidad, el enfisema subcutáneo o la existencia de vendajes extensos en el tórax (121,124).

### **2.3.2.1 Técnica de la ecografía pulmonar**

La ecografía pulmonar se puede realizar de forma transabdominal o transtorácica, siendo esta última la que mayor aceptación tiene en los últimos años, al permitir un estudio más detallado del tórax y no solo de las bases pulmonares.

Es posible realizarla prácticamente con cualquier aparato de ultrasonidos, incluso antiguo, ya que las técnicas modernas como el doppler color o doppler tisular son de escasa utilidad. Sin embargo, como en cualquier técnica “*point-of-care*” se recomienda guardar las imágenes para poder analizarlas detalladamente posteriormente.

También se puede realizar con cualquier tipo de transductor, ya que existen trabajos realizados con sonda tipo convex, microconvex, lineal o incluso sectorial; los hallazgos serán muy similares en todas ellas aunque si disponemos de varios, seleccionaremos el que mejor se adapte a nuestros objetivos (sondas de alta frecuencia para estudiar la pleura y la superficie pulmonar, sondas de menor frecuencia al evaluar consolidaciones pulmonares más profundas o cuantificar el derrame pleural) (124).

En el adulto o el niño, es posible realizar el estudio con el paciente en cualquier posición, siendo la más recomendable la sedestación, ya que permite evaluar toda la superficie pulmonar. En el recién nacido o en el paciente inestable, se realizará en decúbito. No es preciso modificar la posición en la que se encuentre (supino, prono o laterales) ya que la ecografía se adaptará al paciente, y el objetivo será realizar la evaluación en el mínimo tiempo posible y con la mínima repercusión para él.

El estudio ecográfico del tórax generalmente se realiza por cuadrantes. En función de la estabilidad clínica, de la sospecha diagnóstica y del tamaño del paciente y el transductor, se dividirá en un mayor o menor número de cuadrantes, aunque siempre debemos realizar una exploración completa y sistemática. Por ejemplo, en el estudio de un adulto estable con disnea aguda, se evaluarán al menos 4 cuadrantes por hemitórax (anterosuperior, anteroinferior, lateral superior, lateral inferior) añadiendo los campos posteriores e incluso una visión subcostal si es posible. En el caso del paciente inestable con sospecha de neumotórax, será suficiente evaluar la zona anterior de cada hemitórax para descartarlo con seguridad (124). En el niño pequeño o el recién nacido, si el estudio se realiza con sonda lineal es posible insonar todo un hemitórax en una sola imagen.

Al insonar el tórax, el transductor se apoyará sobre los arcos costales. Se puede colocar de forma perpendicular o paralela a los mismos, de forma que la imagen que encontraremos será diferente. Habitualmente, se realiza una primera evaluación con el transductor perpendicular (evalúa varios espacios intercostales a la vez) y posteriormente se insona cada uno de los espacios intercostales de forma individual.

A continuación, se explican los signos básicos en la evaluación del tórax, que son comunes a todas las edades, desde el recién nacido al adulto, para posteriormente ahondar en la interpretación de dichos signos en el recién nacido.

### 2.3.2.2 Signos básicos en la ecografía pulmonar

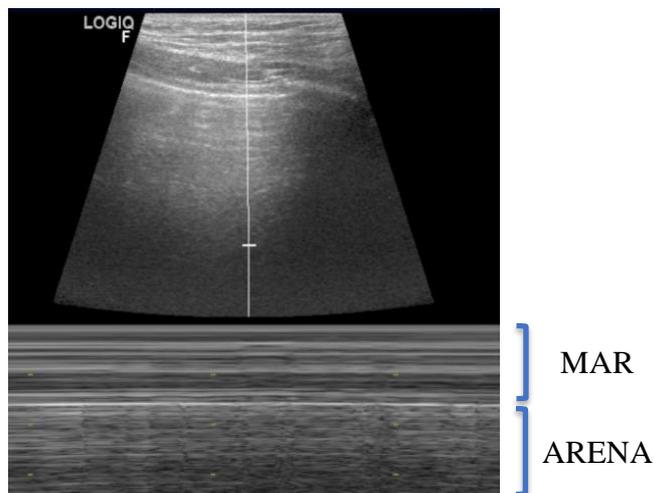
Lichtenstein estableció diez signos ecográficos básicos para interpretar los ultrasonidos en el pulmón (88), universalmente aceptados. La imagen que se debe identificar al colocar el transductor perpendicular sobre el tórax en modo 2D es el “**signo del murciélago**” o “**bat sign**”. Corresponde a la visualización de un espacio intercostal, delimitado por la costilla superior y la inferior, que dejarán sombra acústica por debajo (el hueso refleja los ultrasonidos) y la línea pleural, hiperecogénica, entre ambas (ver Figura 16). En los recién nacidos, la osificación parcial de los arcos costales puede hacer que no se identifique, dado que no dejan sombra acústica, especialmente los arcos anteriores.

*Figura 16. Imagen ecográfica básica del tórax. Modo 2D. Signo del murciélago*



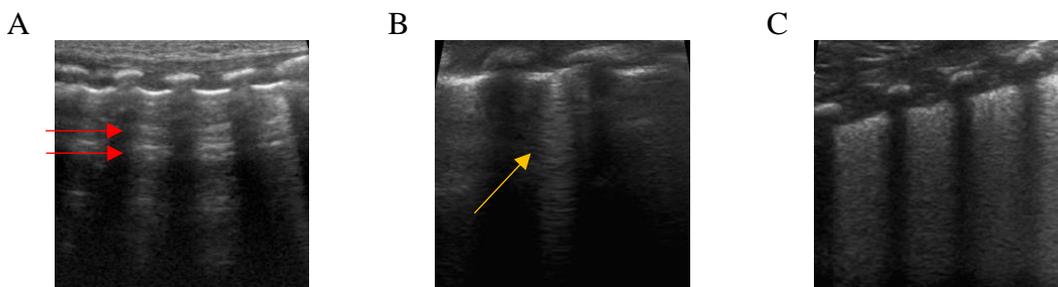
Al ser la ecografía una prueba de imagen dinámica, es importante conocer el aspecto normal del pulmón en constante movimiento con la respiración. La imagen normal muestra el **deslizamiento pleural** o “**lung sliding**”, es decir, la pleura moviéndose a lo largo de su eje y que indica que ambas capas (parietal y visceral) están adheridas entre sí. Se puede valorar en 2D o en modo M, a lo que se llama “**signo de la orilla de mar**” o “**sea shore sign**” (Figura 17), donde se aprecia en superficie la piel, el tejido celular subcutáneo hasta la línea pleural (las olas) y más profundo, el pulmón en movimiento (la arena).

**Figura 17. Movimiento normal del pulmón. Modo M. Signo de la orilla de mar**



Cuando el pulmón está normalmente aireado, el siguiente signo ecográfico que encontraremos serán las “**líneas A**”. Consiste en un artefacto que se produce por la reverberación del ultrasonido al atravesar la pleura, generando líneas horizontales, hiperecogénicas y paralelas a la línea pleural que se extienden hasta el final de la pantalla (Figura 18A). La combinación de estos 3 signos constituye el aspecto ecográfico del pulmón normal. La presencia de líneas A sin deslizamiento pulmonar y en ausencia de otros artefactos como las líneas B es la definición ecográfica del neumotórax.

**Figura 18. Signos básicos en ecografía pulmonar, líneas A y B. Modo 2D. A: Líneas A, indican aireación normal. B: Líneas B, indican pérdida de la aireación normal. C: Pulmón blanco**



Cuando el intersticio pulmonar está ocupado por líquido, aparecen unos artefactos llamados “**líneas B**”, que consisten en líneas hiperecogénicas perpendiculares a la línea pleural, que borran las líneas A, similares a colas de cometa, bien definidas y que se

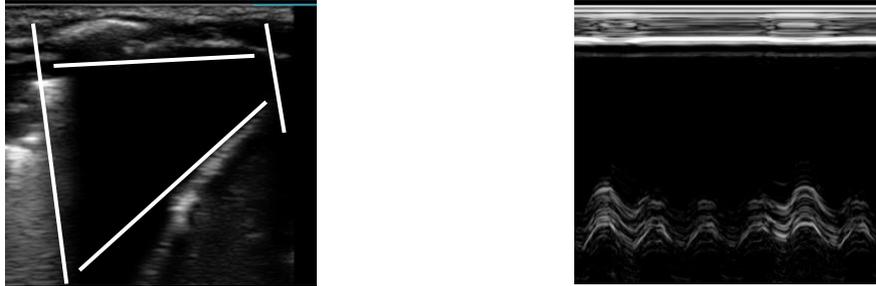
desplazan con la respiración (Figura 18B). Existen diversas teorías que justifican su aparición, la teoría más aceptada hoy es que se deben a fenómenos de reverberación derivados de la relación entre estructuras aireadas y no aireadas del pulmón que se producen cuando los septos interlobulillares están aumentados de grosor por distintas causas. Aparecen en enfermedades como el edema pulmonar cardiogénico, la hemorragia pulmonar, la fibrosis pulmonar, el SDR o la TT entre otras. Su número aumenta cuanto más severa es la enfermedad de base, llegando a producirse una imagen de “pulmón blanco” en los casos más graves (Figura 18C) (125). Pueden aparecer aisladas en el individuo sano, especialmente en los primeros minutos de vida extrauterina en el recién nacido, como muestra de la eliminación progresiva del líquido pulmonar con las primeras respiraciones (126).

Otros signos patológicos que se deben conocer al interpretar la imagen ecográfica del pulmón son los siguientes:

En el caso de la presencia de derrame pleural, aparecerán los **signos del cuadrado “quad sign”** en 2D y del **sinusoide “sinusoid sign”** en modo M, mostrando ambas la presencia de líquido entre ambas pleuras. El primero implica la presencia de líquido (hipo o anecoico; la presencia de ecos en el interior es posible en función de la densidad del mismo) limitado en superficie y profundidad por ambas pleuras, dibujadas como líneas finas y bien definidas (parietal y visceral respectivamente) y a los lados por las sombras acústicas de las costillas. En el segundo, se aprecia el movimiento del parénquima pulmonar con la respiración en el interior del líquido (Figura 19). Estos dos signos se tratan de imágenes reales, no artefactos.

Además, la ecografía es capaz de cuantificar y aportar información acerca de la presencia de ecos y tabiques en el interior del derrame. Se ha demostrado que la ecografía pulmonar es mejor que la radiografía de tórax y similar a la TC para el diagnóstico del derrame pleural (nivel evidencia A), con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 97% (88,121) en adultos.

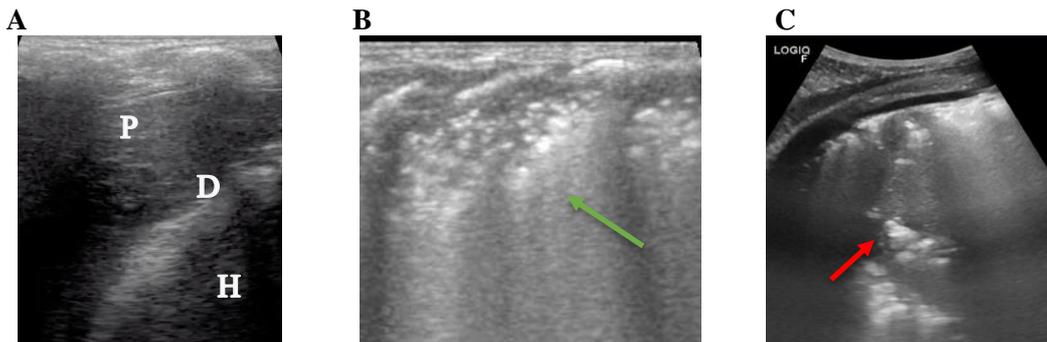
**Figura 19: Signos básicos en ecografía pulmonar: Derrame pleural. Modo 2D.** A la izquierda, signo del cuadrado. A la derecha, signo del sinusoides



Los signos “*tissue like*” y de “*deflecamiento* o “*shred*” son los característicos de la presencia de consolidación pulmonar o la atelectasia. Se deben a la pérdida de aireación y al colapso alveolar, de manera que aumenta la ecogenicidad pulmonar, siendo similar a órganos como el hígado o el bazo. Además, la frontera entre el pulmón colapsado y el aireado se dibuja como una línea irregular, mal definida (a diferencia del caso del derrame pleural) salvo que la consolidación afecte a todo el lóbulo. Ambos signos tienen una sensibilidad del 90% y especificidad del 98% para el diagnóstico de consolidación (88) en adultos (Figura 20).

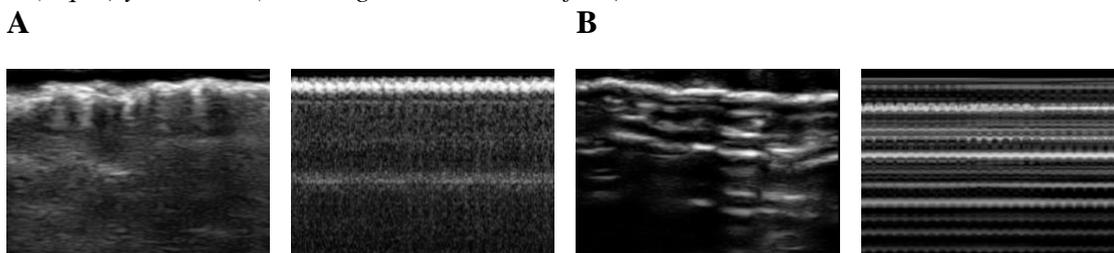
Es posible afinar más el diagnóstico buscando en el interior de la consolidación la presencia de broncograma aéreo (debido a la presencia de bronquiolos que contienen aire rodeados de parénquima pulmonar colapsado), que en la ecografía se identificará como focos hiperecogénicos (aire). En adultos se ha descrito que el broncograma dinámico (movimiento de estos pequeños focos con la respiración) se relaciona con la neumonía y el estático con la atelectasia, sin embargo este hecho no siempre se cumple en el recién nacido (88).

**Figura 20: Signos básicos en ecografía pulmonar: Consolidaciones.** A: Signo “*tissue like*”, el pulmón adquiere la ecogenicidad del bazo (P= pulmón, D= diafragma, H= hígado). B: signo *shred*, línea irregular que separa el parénquima colapsado del resto (flecha verde). C: Broncograma aéreo (flecha roja).



Por último, Lichtenstein describió los signos ecográficos típicos del neumotórax. La confirmación de este precisa la observación de 3 signos: La desaparición del deslizamiento pulmonar (como resultado de la presencia de aire entre las pleuras; en modo M, esta ausencia de movimiento se observa como el **signo de la estratosfera**), la observación de un patrón de líneas A (la presencia de una sola línea B, descarta la presencia de neumotórax) y por último, el **punto pulmón**, que, en caso de observarse, es patognomónico de la presencia de neumotórax: consiste en la visualización de la frontera entre la zona del neumotórax (con los signos previos) y el pulmón normal. No se observa en los neumotórax masivos (no hay ningún punto en el que el pulmón alcance la superficie) y permite una semicuantificación de la cuantía del neumotórax. En adultos, la bibliografía disponible demuestra que la ecografía es más sensible que la radiografía de tórax para el diagnóstico de neumotórax (nivel de evidencia A) (88,121,127,128). Figura 21.

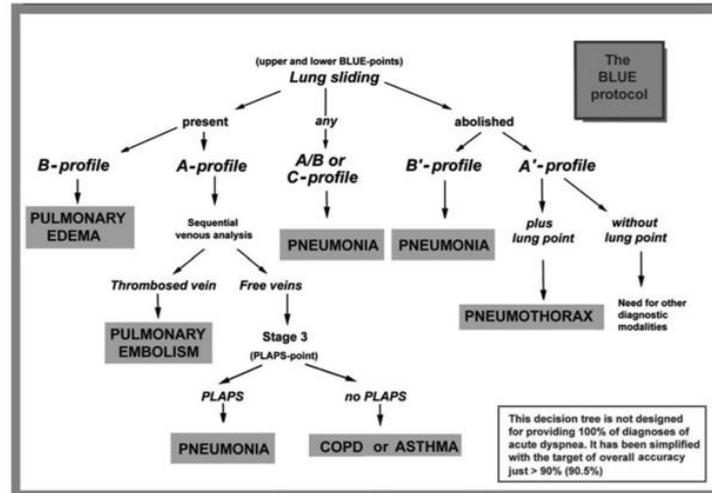
**Figura 21: Signos básicos en ecografía pulmonar: Neumotórax.** A: pulmón sin neumotórax: Modo 2D (izqda) y Modo M (dcha, signo de orilla de mar). B: pulmón con neumotórax: Modo 2D (izqda) y Modo M (dcha, signo de la estratosfera).



Estos diez signos ecográficos, combinados entre sí, se han empleado para definir múltiples enfermedades respiratorias en adultos y niños. Es preciso contar con el contexto clínico para optimizar la utilidad de esta herramienta diagnóstica, ya que patrones como el de las líneas B pueden aparecer en múltiples enfermedades como el edema agudo de pulmón, la fibrosis pulmonar, la TT, el SDRA, el SDR neonatal, etc. Para ayudar en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia respiratoria aguda, estos signos se han organizado en algoritmos como **BLUE** (*bedside lung ultrasound in emergency*) o **FALLS** (*fluid administration limited by lung sonography*), que son de utilidad para el manejo del paciente crítico inestable, de manera que el médico a cargo del paciente integra los datos clínicos y aporta información derivada de la ultrasonografía a nivel pulmonar y vascular

para orientar la fisiopatología subyacente, buscando determinados signos de forma secuencial (129). Figura 22.

Figura 22. Protocolos ecoclínicos: Protocolo BLUE. Extraído con permiso de (129)



PLAPS: posterolateral alveolar and/or pleural syndrome, COPD: chronic obstructive pulmonary disease

### 2.3.2.3 Ecografía pulmonar en el recién nacido con dificultad respiratoria

El paciente neonatal es un paciente favorable para la realización de la ultrasonografía, al disponer de un escaso panículo adiposo, lo cual facilita la obtención de las imágenes. Además, se trata del paciente en el que mayor beneficio potencial se obtendría de limitar el uso de la radiación ionizante, como se expuso anteriormente.

El primer estudio publicado en el que se emplean los ultrasonidos en el pulmón neonatal en el prematuro data del año 1990; Avni y cols reportaron un grupo de 40 prematuros con dificultad respiratoria, en los que la hiperecogenicidad retrohepática o retroesplénica en la ecografía pulmonar aparecía únicamente en aquellos que desarrollaban enfermedad de membrana hialina, comparándola con datos clínicos y radiológicos (radiografía de tórax) (130). Desde entonces, ha sido una herramienta con escasa aplicación en la práctica clínica hasta la última década, en la que ha experimentado un gran crecimiento en el número de trabajos publicados e incluso en 2019 se llevó a cabo el primer encuentro europeo sobre ecografía pulmonar neonatal y pediátrica con periodicidad anual (131).

Los signos ecográficos descritos previamente, son válidos también en el periodo neonatal, como se estableció en el 2012 por el Panel Internacional de Expertos en Ecografía Pulmonar (74,121,132,133).

Lo que distingue al paciente neonatal del resto de edades, es la particularidad del periodo de transición desde la vida intrauterina a la extrauterina, durante el cual se realizan las primeras respiraciones, y las diferentes patologías exclusivas de este periodo único de la vida.

Empezando por este periodo de transición, Blank y cols realizaron por primera vez en 2017 un trabajo descriptivo prospectivo evaluando mediante ecografía el aspecto del pulmón de un grupo de 115 recién nacidos mayores de 35 semanas con una transición normal tras el parto (incluyeron cesáreas y partos vaginales). De este trabajo, se extrae que todos ellos presentaban una línea pleural bien definida en los primeros 2 minutos de vida, aunque en algunos casos con patrón de pulmón blanco (sólo el 3%), que desaparecía en los primeros minutos (en la ecografía a los 11-20 minutos de vida, ninguno lo presentaba). La mayoría presentaban aireación pulmonar y eliminación (al menos parcial) del líquido pulmonar a los 20 minutos. La aireación era completa en el 100% de recién nacidos a las 4 horas de vida (126). Por lo tanto, debemos conocer que es posible observar líneas B aisladas (patrón intersticial) en el pulmón de un RN sano, incluso hasta los 19 días de vida, como describieron Chen y cols en su trabajo observacional descriptivo mediante ecografía pulmonar en 3405 recién nacidos ingresados en su unidad independientemente de la causa, describiendo líneas B en el 95,4 % de los niños sin enfermedad pulmonar en los primeros 3 días postnatales (134).

La utilidad de la ecografía pulmonar en el diagnóstico diferencial de las enfermedades respiratorias más habituales en el recién nacido se ha estudiado en múltiples trabajos en la última década. Los expertos han establecido una serie de características ecográficas típicas de la TT, RDS, neumonía neonatal, síndrome de aspiración meconial y del neumotórax, que se pueden encontrar en la Tabla 5, pero que no se entenderían sin tener en cuenta en contexto clínico del paciente (prematuridad, líquido amniótico meconial, gravedad de la DR...), ya que los hallazgos ecográficos se superponen en muchas ocasiones (135). Recientemente se han publicado unas guías similares a las disponibles en adultos para sistematizar el diagnóstico de las distintas enfermedades integrando la

información clínica y ecográfica (74,132,136).

Otras patologías menos frecuentes como la hemorragia pulmonar o el edema pulmonar cardiogénico también se han estudiado. Diversos trabajos comparan la ecografía pulmonar con la radiografía de tórax, considerada el “*gold standard*” para el estudio etiológico de la dificultad respiratoria neonatal. En varias de estas patologías se ha encontrado que la ecografía es, al menos, tan precisa como ella, con la ventaja de estar disponible en pocos minutos y de tener la posibilidad de repetirse de manera seriada ante cambios clínicos del paciente o tras implementar tratamientos (134,137,146,147,138–145). Incluso, en ciertos casos, la ecografía podría ser superior a la radiografía (ejemplos: diagnóstico diferencial en la dependencia crónica del oxígeno, diagnóstico diferencial entre TT grave y SDR (80,141,148,149)), hecho que, como expuso Lichtenstein, se podría explicar por varios motivos: la radiografía interpreta en 2 dimensiones lo que en realidad tiene 3 (la ecografía no presenta este problema), y además la ecografía permite un análisis detallado y dinámico por áreas y distingue patrón alveolar de intersticial de pleural, algo que suele ser difícil en la radiología convencional que además, en muchos casos pierde información de la zona retrodiafragmática, área que puede ser fácilmente evaluada mediante US (133). También se ha comparado con la auscultación pulmonar para detectar edema pulmonar en adultos, siendo la ecografía muy superior a ella (150).

Si bien la ecografía pulmonar no debe sustituir a la radiografía de tórax debido a sus limitaciones (la patología que no alcanza la superficie pleural no puede ser evaluada), puede ser una herramienta que la complemente, ya que, al ser sencilla, rápida y repetible, puede disminuir el número de radiografías que se realizan durante el seguimiento, con las potenciales implicaciones a largo plazo que esto puede tener. Este hecho ya ha sido evaluado por Federici y cols en 2011 (46) y Escourrou y cols en 2016 (45): ambos demuestran un descenso significativo del número de radiografías realizadas a RNPT tras la implantación de un programa en el que la ecografía pulmonar es la primera prueba complementaria a realizar en el prematuro con distrés respiratorio, reservando la radiología para los casos en los que existan discrepancias o dudas.

**Tabla 5. Aspecto ecográfico de las principales patologías respiratorias del recién nacido**

Patología	Aspecto ecográfico	Referencias
<b>TT</b>	Síndrome intersticial difuso (líneas B) en ambos pulmones, en grado variable. Suelen ser más compactas en campos posteriores que en anteriores. Puede asociar alteraciones del aspecto de la línea pleural, aunque suele ser fina y bien definida. Ausencia de consolidaciones.	(74,121,132,136,141,142,151-154)
<b>SDR</b>	Síndrome intersticial difuso en forma de “pulmón blanco” (líneas B coalescentes). Línea pleural engrosada e irregular. Pueden aparecer consolidaciones de diverso tamaño con broncograma aéreo en su interior, especialmente en los campos posteriores. Desaparición de líneas A, ausencia de áreas “normales”. 15-20% asocian derrame pleural.	(74,132,155,136,141,142,144,149,151,153,154)
<b>NN</b>	Consolidación pulmonar (normalmente única) de gran tamaño con bordes irregulares y broncograma aéreo en su interior. Desaparición de líneas A y del deslizamiento pulmonar. Línea pleural engrosada y mal definida. Signo “shred”. Puede asociar derrame pleural. En el parénquima circundante, pueden observarse líneas B.	(74,132,139,156)
<b>SAM</b>	Consolidaciones pulmonares múltiples con broncograma aéreo, de tamaño variable y dispersas por ambos pulmones. Bordes irregulares, con signo “shred”. Desaparición de las líneas A y línea pleural patológica. Líneas B dispersas o agrupadas y atelectasias. Puede presentar derrame pleural. Las consolidaciones son mayores a mayor gravedad clínica y cambian con el tiempo.	(74,132,136,147,157)
<b>Ntx</b>	Ausencia de deslizamiento pulmonar, patrón de líneas A, punto pulmón, signo de la estratosfera (modo M).	(74,121,132,137,140)

*TT: Taquipnea transitoria neonatal, SDR: Síndrome de distrés respiratorio, NN: Neumonía neonatal, SAM: Síndrome de aspiración meconial, Ntx: Neumotórax.*

Corsini et al compararon la radiografía de tórax y la ecografía pulmonar en un grupo de recién nacidos con dificultad respiratoria al nacimiento. Muestran una concordancia en cuanto al diagnóstico etiológico del distrés del 91% (IC 95% 86–96%) con un estadístico  $\kappa$  del 0,88 (IC 95% 0,81–0,94), con la ventaja de un menor tiempo para el diagnóstico a favor de la ecografía pulmonar (158).

Perri et al compararon ambas pruebas diagnósticas en su capacidad para predecir la administración de surfactante en una muestra de 56 prematuros, mostrando una mayor exactitud en la ecografía pulmonar, que mostró un área bajo la curva del 0,94 (IC 95% 0,89-0,98) respecto a la radiografía de tórax, con AUC de 0,80 (IC 95% 0,74-0,86),  $p < 0,001$  (159).

Otra de las grandes ventajas que presenta la ecografía pulmonar respecto a la radiografía de tórax, es su capacidad, según algunos trabajos disponibles, de anticipar el fracaso del soporte respiratorio no invasivo en el paciente neonatal, algo que no podemos deducir de datos epidemiológicos como la edad gestacional o la maduración pulmonar o pruebas complementarias como la radiografía de tórax o la analítica sanguínea. Una revisión sistemática seleccionó las publicaciones con mayor impacto en este sentido (160):

De entre el total de trabajos analizados (inicialmente 803), finalmente incluyeron 6 estudios prospectivos de cohortes en el análisis cualitativo. En ellos, se establece como resultado principal la necesidad de tratamiento con surfactante endotraqueal o de intubación y ventilación mecánica en función del patrón ecográfico pulmonar en recién nacidos de diversa edad gestacional.

Los trabajos seleccionados clasificaron los hallazgos ecográficos de 3 formas diferentes:

-Basados en un **score ecográfico** en el que se puntúan distintas áreas (habitualmente 6); a mayor puntuación, peor aireación pulmonar (159,161,162).

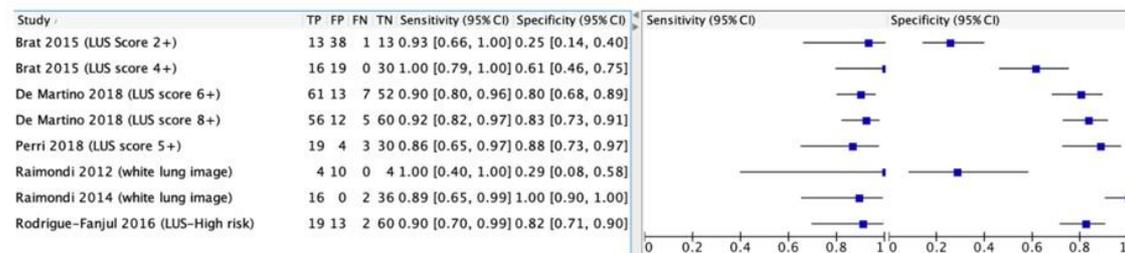
-Clasificando el patrón ecográfico pulmonar en “**tipos**” (163,164): Tipo 1: pulmón blanco, tipo 2: prevalencia de líneas B, tipo 3: prevalencia de líneas A.

-Clasificando distintos patrones ecográficos en 2 grupos **según su riesgo** de mala evolución (143): alto y bajo riesgo.

Este artículo, destaca el retraso que existe en la incorporación de la ecografía pulmonar en las UCIN respecto a los adultos pese a que los resultados obtenidos en todos los artículos incluidos otorgan muy buenos resultados a esta herramienta.

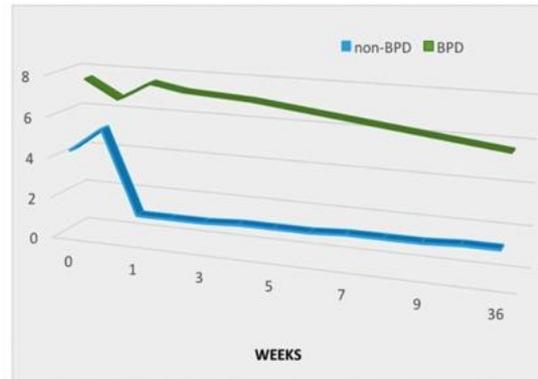
En los menores de 34 semanas, la sensibilidad y especificidad combinadas fueron del 88% (IC 95% 80%-93%) y 82% (IC 95% 74-89%) respectivamente para el resultado principal (ver Figura 23). No se pudieron obtener resultados en los mayores de 34 semanas por la heterogeneidad de los estudios. Sólo un trabajo aportó datos acerca de la necesidad de repetir el tratamiento con surfactante; se trata del artículo de De Martino y cols (162) en el que una puntuación por encima de 10 puntos en el score ecográfico tuvo una sensibilidad del 84% y una especificidad del 70% para la necesidad de la 2º dosis.

**Figura 23. Sensibilidad y especificidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de ecografía pulmonar y predicción de necesidad de surfactante. Extraído con permiso de (160).**



Además de esta predicción a corto plazo, Liu y cols describieron la utilidad de la ecografía pulmonar como una herramienta que puede mejorar la evaluación del recién nacido dependiente de soporte respiratorio de forma prolongada, ya que permite un análisis más detallado del pulmón, descubriendo en algunos casos atelectasias, condensaciones o edema pulmonar que se pueden resolver mediante un tratamiento dirigido, pudiendo tener un papel en el paciente pretérmino con DBP (148). Respecto a la predicción de esta entidad, algunos autores han señalado que la ecografía pulmonar es capaz de predecir su desarrollo incluso desde los primeros días o semanas de vida (165–167), comparando de forma prospectiva el patrón ecográfico pulmonar de dos grupos de prematuros de muy bajo peso con y sin DBP. La Dra. Alonso-Ojembarrena evidenció que un *score* ecográfico elevado a la semana de vida tiene una sensibilidad del 71% y especificidad del 80% para la predicción de DBP, y a las 2 semanas, aumentan al 74% y 100% respectivamente (165), Figura 24.

**Figura 24. Evolución del score ecográfico pulmonar en una muestra de RN de muy bajo peso a lo largo de las primeras semanas de vida según si desarrollan o no DBP. Extraído con permiso de (165)**



Pese a que los datos obtenidos hasta el momento indican que la ecografía pulmonar es una herramienta de gran utilidad en el manejo de la patología respiratoria en el recién nacido, la realidad es que a día de hoy no constituye aún un estándar de manejo en la dificultad respiratoria del prematuro en las unidades neonatales en nuestro medio. Las guías europeas de manejo del SDR la señalan por primera vez en 2019 como una herramienta de utilidad en manos expertas para el diagnóstico de dicha condición (21). La necesidad de aportar mayor evidencia científica para promover su uso es lo que ha motivado esta investigación.



# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



**Hipótesis:**

La ecografía pulmonar es una herramienta capaz de detectar alteraciones en el patrón pulmonar en las primeras 6 horas postnatales en prematuros menores de 35 semanas de gestación con dificultad respiratoria inmediata tras el nacimiento, siendo capaz de predecir la probabilidad de necesidad de administración de surfactante o ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de vida.

La evaluación ecográfica precoz permitiría anticiparse a los criterios clínicos tradicionales para la administración de surfactante y/o intubación orotraqueal.

**Objetivos:**

1. Determinar las diferencias en el patrón ecográfico pulmonar precoz (en las primeras 6 horas de vida postnatal) entre los pacientes menores de 35 semanas de edad gestacional que evolucionan a una forma grave de dificultad respiratoria (precisando administración de surfactante o ventilación mecánica invasiva) respecto a los que no lo hacen.
2. Establecer un *score* ecográfico y encontrar un punto de corte con sensibilidad y especificidad óptima que permita identificar a los pacientes con mayor riesgo de mala evolución.
3. Correlacionar el *score* ecográfico pulmonar con la oxigenación (valorada como relación saturación periférica de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno).
4. Analizar los datos clínicos y ecográficos obtenidos buscando un patrón (posiblemente de forma conjunta con otros factores de riesgo perinatales) capaz de identificar precozmente aquellos pacientes con alto riesgo de exposición a ventilación mecánica.
5. Estudiar la correlación de la ecografía pulmonar con la radiografía simple de tórax en el pretérmino con diagnóstico de SDR.



# **METODOLOGÍA**



#### 4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo y prospectivo.

#### 4.2 Periodo de estudio y ámbito del mismo

El periodo de estudio se extendió desde Febrero de 2018 a Marzo de 2019 y se realizó en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Se trata de un Servicio de Neonatología de nivel III C, con 5150 partos, 399 ingresos en UCIN y 1135 en Cuidados Intermedios durante el año 2018. Es un servicio de referencia, que atiende todo tipo de patología neonatal, incluyendo cirugía cardíaca y soporte en ECMO en la misma Unidad y por el mismo personal de Neonatología.

#### 4.3 Población de estudio. Criterios de inclusión y exclusión

Los neonatos incluidos fueron aquellos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional con dificultad respiratoria inmediata tras el nacimiento que precisaban soporte respiratorio no invasivo. En la Tabla 6 se detallan los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

*Tabla 6: Criterios de inclusión y exclusión*

Criterios de inclusión y exclusión	
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<u>RN &lt; 35 semanas de EG con dificultad respiratoria</u> , definido por la necesidad de soporte respiratorio mediante presión positiva continua de distensión de la vía aérea no invasiva (CPAP nasal), ventilación no invasiva sincronizada o gafas nasales, para mantener una saturación de oxígeno (SpO <sub>2</sub> ) preductal ≥ 90%.
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Malformaciones congénitas mayores o cromosomopatías</li> <li>-Intubación o administración de surfactante endotraqueal antes de la realización de la ecografía</li> <li>-Inestabilidad clínica grave o fallecimiento en los primeros 3 días de vida</li> <li>-Ausencia de consentimiento informado firmado</li> <li>-Líquido amniótico meconial</li> <li>-Pacientes trasladados desde otro centro &gt; 6 horas de vida</li> </ul>

#### 4.4 Variables de estudio

Se recogieron datos de la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias. (Tablas 7-12).

*Tabla 7: Antecedentes prenatales y perinatales*

VARIABLE	DEFINICIÓN Y UNIDADES
<b>Fecha y hora de nacimiento</b>	Día, hora, minuto.
<b>Sexo</b>	Varón/Mujer.
<b>Peso al nacimiento (PRN)</b>	Peso en gramos al nacimiento.
<b>Percentil de peso PRN &lt; p10 (percentil 10)</b>	Para la edad gestacional y sexo según tablas de Fenton modificadas (168). Peso en gramos por debajo del percentil 10 para sexo y edad gestacional
<b>Edad gestacional</b>	Definida en semanas y días de amenorrea. Si el embarazo no hubiera sido controlado, se empleó la ecografía fetal al ingreso.
<b>Embarazo múltiple</b>	No/Sí.
<b>Maduración prenatal</b>	Número de dosis de corticoide prenatal (betametasona, 12 mg intramuscular) recibidas: no madurado, parcial (1 dosis), completa (2 dosis).
<b>Tipo parto</b>	Eutócico, instrumental, cesárea.
<b>Horas bolsa rota</b>	Horas transcurridas desde la rotura de bolsa amniótica hasta el parto.
<b>Corioamnionitis</b>	1.- Fiebre materna > 37,8° C. 2.- y dos o más de los siguientes criterios clínicos menores: 2.1 Taquicardia materna (>100 latidos/minuto). 2.2 Taquicardia fetal (>160 latidos/minuto). 2.3 Leucocitosis materna (>15000 leucocitos/mm <sup>3</sup> ). 2.4 Irritabilidad uterina (dolor a la palpación abdominal y/o dinámica) 2.5 Leucorrea vaginal maloliente.
<b>Oligoamnios</b>	Definido por un índice de líquido amniótico (ILA) menor de 5.
<b>Necesidad de reanimación o estabilización tras el nacimiento</b>	No/ CPAPn/ ventilación con presión positiva/ compresiones torácicas/ intubación/ adrenalina.
<b>pH arterial cordón umbilical</b>	Valor del pH en la gasometría del cordón umbilical al nacimiento.
<b>Puntuación del test de Apgar (1 minuto y 5 minutos)</b>	Puntuación de Apgar al minuto y 5 minutos de vida postnatal.
<b>Índice de CRIB</b>	Puntuación de CRIB a las 12 horas de vida postnatal (27).

**Tabla 8: Variables de la exploración física y situación clínica al realizar la valoración ecográfica**

VARIABLE	DEFINICIÓN Y UNIDADES
<b>Horas de vida</b>	Horas de vida postnatal en el momento de realización de la ecografía (horas).
<b>Temperatura</b>	Temperatura axilar en grados centígrados (° C).
<b>Presión arterial (mmHg)</b>	Presión arterial no invasiva (sistólica, diastólica y media) en mmHg.
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Frecuencia cardiaca en latidos por minuto.
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturación periférica de oxígeno preductal mediante pulsioximetría (%).
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto (rpm).
<b>Puntuación Silverman</b>	Valoración objetiva de la dificultad respiratoria mediante la escala de Silverman (puntuación mínima: 0, máxima: 10).
<b>Inotrópicos</b>	Sí/No. Necesidad de soporte inotrópico (dopamina, adrenalina, noradrenalina...) para mantener tensión arterial en rango normal para la EG.
<b>Soporte respiratorio</b>	Tipo de soporte respiratorio: gafas nasales (GN), gafas de alto flujo (OAF), CPAPn, SIPPVn (ventilación con presión positiva sincronizada nasal).
<b>FiO<sub>2</sub> máx/PEEP/FR</b>	FiO <sub>2</sub> máxima alcanzada (%) / Presión positiva al final de la espiración (cmH <sub>2</sub> O) / Frecuencia respiratoria mandatoria en SIPPVn.
<b>Posición</b>	Posición del paciente durante la ecografía: decúbito supino, prono, laterales.

**Tabla 9: Variables relacionadas con la valoración ecográfica**

VARIABLE	DEFINICIÓN Y UNIDADES
<b>EPM (semanas/días)</b>	Edad postmenstrual al realizar la ecografía (semanas/días).
<b>Duración procedimiento</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio hasta la finalización de la realización de la ecografía (minutos).
<b>Puntuación ecográfica (score)</b>	Score ecográfico en cada área estudiada (A1-A6). Cada área puntúa desde 1 (mínimo) hasta 6 (máximo).

En cada valoración ecográfica se recogieron las variables de las Tablas 8 y 9. Se recogieron así mismo variables relacionadas con la evolución a nivel respiratorio (Tabla 10) y con las pruebas complementarias realizadas (Tabla 11).

**Tabla 10: Variables relacionadas con administración de surfactante y necesidad de ventilación mecánica**

VARIABLE	DEFINICIÓN Y UNIDADES
<b>Tratamiento con surfactante</b>	Sí/No. En caso afirmativo, número de dosis, técnica de administración (LISA/INSURE/Intubación), FiO <sub>2</sub> máxima, tipo de soporte respiratorio al administrarlo, horas de vida al recibirlo, tiempo transcurrido entre la administración y la ecografía.
<b>Ventilación mecánica en primeras 72 hdv</b>	Sí/No. En caso afirmativo, motivo de la intubación, modalidad ventilatoria y duración de la misma (días).
<b>Asistencia respiratoria a las 72 hdv</b>	Tipo de asistencia respiratoria a las 72 hdv: no precisa soporte, gafas nasales, oxigenoterapia de alto flujo, CPAPn, SIPPVn, ventilación mecánica convencional (VMC) o ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).

**Tabla 11: Variables relacionadas con pruebas complementarias**

VARIABLE	DEFINICIÓN Y UNIDADES
<b>Radiografía de tórax</b>	Realizada/No realizada en un intervalo de 2 horas respecto a la ecografía pulmonar. En caso afirmativo, valoración estandarizada por radiólogo ciego para la situación clínica del paciente.
<b>Gasometría</b>	Realizada/No realizada. En caso afirmativo, tipo de muestra, pH, exceso de bases (EB), presión parcial de dióxido de carbono (pCO <sub>2</sub> , mmHg), ácido láctico (mmol/L), hemoglobina (g/dL).

Tabla 12: Variables relacionadas con el seguimiento

VARIABLE	DEFINICIÓN Y UNIDADES
<b>Duración soporte respiratorio</b>	Tiempo durante el que el paciente recibió cualquier tipo de soporte respiratorio (invasivo/no invasivo) en días.
<b>Duración ventilación mecánica</b>	Tiempo durante el que el paciente recibió soporte con ventilación mecánica invasiva (en días).
<b>Displasia broncopulmonar (DBP)</b>	Sí/No Según definición establecida (9). En caso afirmativo, grado de DBP (evaluada a las 36 semanas de EPM mediante test de reducción de oxígeno).
<b>Ductus arterioso persistente (DAP)</b>	Sí/No. Tratamiento médico o quirúrgico del DAP durante el ingreso.
<b>Enterocolitis necrotizante (ECN)</b>	Sí/No. Tratamiento médico o quirúrgico de ECN durante el ingreso.
<b>Éxito</b>	Sí/No. Fallecimiento antes del alta hospitalaria.
<b>Ecografía trasfontanelar</b>	Resultado de la última ecografía cerebral previa al alta: hemorragia intraventricular (grado I-IV según la clasificación de Papile (169), leucomalacia periventricular persistente (Clasificación de de Vries (170)), otros.

#### 4.5 Ecografía pulmonar. *Score* ecográfico

Una vez el paciente cumplía los criterios de inclusión, se realizó una valoración estandarizada mediante ecografía pulmonar en las primeras 6 horas de vida, y siempre antes de la administración de surfactante o intubación endotraqueal.

La ecografía fue realizada por uno de los 3 investigadores del estudio (R.G.H, M.A.R y A.P.P), médicos especialistas en Pediatría, con dedicación exclusiva a la Neonatología, que previamente recibieron formación específica en ecografía clínica y concretamente en ecografía pulmonar neonatal mediante cursos teórico-prácticos (75-100 horas) y 3 meses de experiencia clínica previa al inicio del estudio.

Las imágenes obtenidas fueron almacenadas en el propio ecógrafo y en un dispositivo externo, empleado únicamente para ello y custodiado por el investigador principal.

El equipo a cargo del paciente fue ciego para los resultados de la ecografía y el manejo se realizó de acuerdo al protocolo habitual de manejo respiratorio de la Unidad (ver más adelante) sin tener en cuenta los resultados de la misma.

La valoración ecográfica se realizó mediante el ecógrafo Philips Healthcare® CX50 (Ámsterdam, Países Bajos) utilizando una sonda lineal neonatal tipo *stick* de alta frecuencia (15 MHz). El transductor se colocó perpendicular al espacio intercostal y con el marcador dirigido hacia craneal. Se ajustó la profundidad a 3 cm y el foco a 0.5 cm.

Se obtuvieron imágenes de 6 áreas, 3 en cada hemitórax: anterosuperior, anteroinferior y lateral (ver Figura 25).

Con el paciente en incubadora, una vez estable y en el momento que el médico responsable consideró mejor para una manipulación del paciente, se realizó el procedimiento, manteniendo las medidas de asepsia habituales en la Unidad. La posición habitual fue el decúbito supino, aunque pudo realizarse en otra si la situación del paciente no permitía cambio postural. Cuando fue preciso, para un mayor confort del paciente, se administró una dosis de sacarosa al 24% por vía enteral 2 minutos antes del procedimiento como analgesia y se realizaron métodos de analgesia no farmacológica como succión y contención. Durante todo el procedimiento el paciente se mantuvo monitorizado según el protocolo de la unidad en función de la situación clínica del mismo. Se suspendió el procedimiento si se objetivó deterioro grave del paciente durante el mismo.

El *score* ecográfico pulmonar a definir se basó en los trabajos de Raimondi y cols (163) y Brat y cols (161). Cada área se puntuó de 1 a 3 en función del grado de aireación, de la siguiente forma (Figura 26):

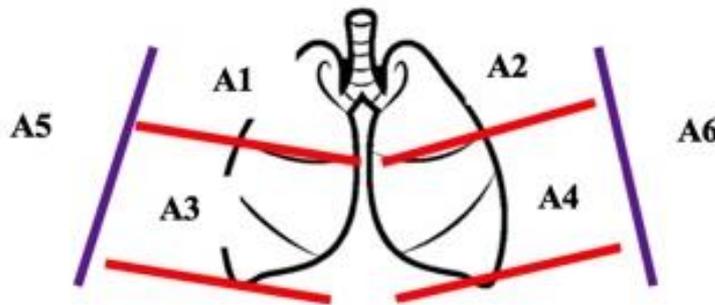
**-Pulmón normal o patrón-A:** líneas “A”. Artefactos horizontales, serie de líneas ecogénicas paralelas a la línea pleural y equidistantes entre sí. Menos de 3 líneas B por campo. 1 punto.

**-Patrón-B:**  $\geq 3$  líneas B por campo: artefactos que se originan en la línea pleural, bien definidos, perpendiculares a las líneas A y que hacen que estas últimas desaparezcan. Se mueven con el pulmón y se asemejan a colas de cometa. Puede asociar engrosamiento pleural. 2 puntos.

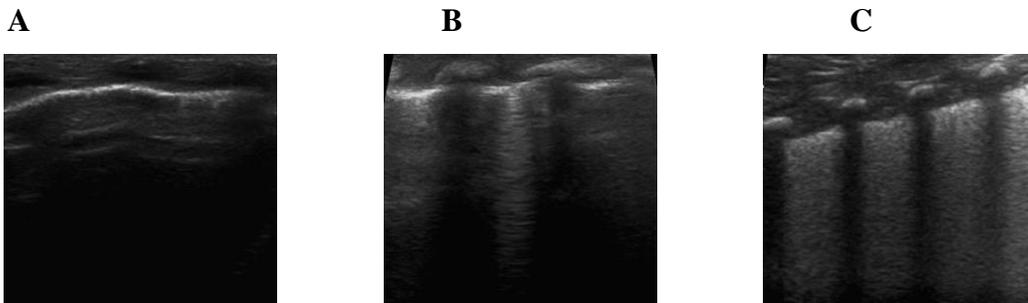
-**Pulmón blanco:** Líneas B coalescentes. No existen líneas “A”. La línea pleural estará engrosada y puede asociar consolidaciones “subpleurales” de diverso tamaño. Puede presentar el signo del “pulso pulmón”. 3 puntos.

La suma de la puntuación en cada una de las áreas, dará lugar a la puntuación final, con un mínimo de 6 puntos y un máximo de 18.

**Figura 25: Áreas de estudio:** A1: anterosuperior derecho. A2: Anterosuperior izquierdo. A3: Anteroinferior derecho. A4: Anteroinferior izquierdo. A5: Lateral derecho. A6: Lateral izquierdo



**Figura 26: Hallazgos ecográficos a definir en cada área**



**A:** Patrón A: Aireación normal del pulmón, línea pleural fina (1 punto). **B:** Patrón B: artefactos perpendiculares a la línea pleural, que se originan en ella y alcanzan el final de la pantalla, borrando líneas A. (Si  $\geq 3=2$  puntos). **C:** Pulmón blanco: Líneas B múltiples, coalescentes, con línea pleural engrosada, puede asociar pequeñas consolidaciones “subpleurales” (3 puntos).

## 4.6 Manejo respiratorio y tratamiento con surfactante

### 4.6.1 Soporte respiratorio

El protocolo de manejo respiratorio fue el habitual en la Unidad y se detalla en la Figura 27. Respecto a la estabilización tras el nacimiento, en los pretérminos menores de 30 semanas de EG con esfuerzo respiratorio eficaz, se inició CPAPn mediante mascarilla nasobucal desde el paritorio, como parte de la estabilización, siguiendo las recomendaciones internacionales y el algoritmo de reanimación de la SENEo 2016, Figura 7 (47).

En los pretérminos  $\geq 30$  semanas de EG, se inició CPAP nasal precoz si presentaban signos clínicos de dificultad respiratoria o desaturación  $< 90\%$  pero con esfuerzo respiratorio eficaz y estabilidad hemodinámica (frecuencia cardiaca  $> 100$  lpm).

La oxigenación se valoró mediante el registro de la SpO<sub>2</sub> y de la FiO<sub>2</sub> administrada y el cálculo del índice S/F: Saturación periférica de oxígeno/FiO<sub>2</sub>. Los pulsioxímetros empleados fueron Medtronic Nellcor, Covidien® (Dublín, Irlanda) en Cuidados Intermedios o los monitores multiparamétricos Philips IntelliVue® con sensor y conversor Medtronic Nellcor, Covidien® en la UCIN.

Los dispositivos empleados para el soporte respiratorio fueron: Infant Flow® driver (CareFusion, San Diego, CA, USA) o Fabian® (Acutronic, Hirzel, Switzerland). En caso de fracaso de la CPAPn, se empleó la ventilación por presión positiva intermitente sincronizada nasal mediante dispositivo Giulia® (Ginevri Medical Technologies, Rome, Italy) como rescate antes de la ventilación invasiva. Las interfaces utilizadas fueron las cánulas nasales o la mascarilla nasal en caso de lesión de la piel en la columela.

En caso de precisar intubación y ventilación mecánica, la modalidad y la duración de ésta fueron decisión del médico a cargo. Los dispositivos empleados fueron: Babylog 8000 o Babylog VN500® (Dräger, Lübeck, Alemania) en modalidad convencional o alta frecuencia oscilatoria. Se recogieron datos relacionados con dicho manejo respiratorio (Tablas 10, 11 y 12).

#### 4.6.2 Tratamiento con surfactante

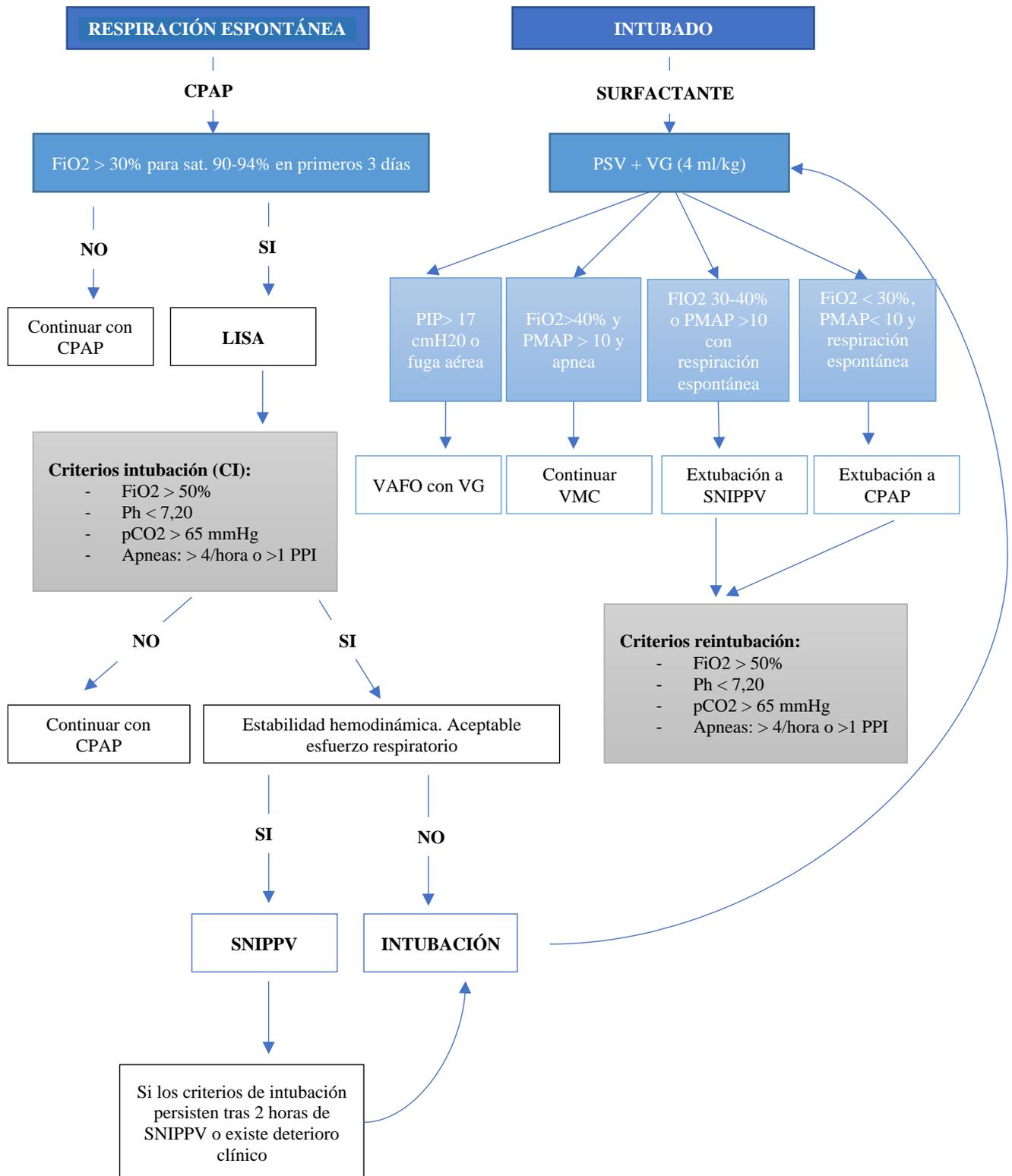
El surfactante empleado fue **Beractant** (Survanta®, surfactante pulmonar bovino), 100 mg/kg/dosis. El método de administración de elección, si el paciente no cumplía criterios de intubación (ver algoritmo de manejo), fue la técnica **LISA** (Less Invasive Surfactant Administration), que consiste en la introducción de una cánula fina en la laringe hasta colocar la punta de la misma 0,5 cm bajo las cuerdas vocales mediante visión laringoscópica directa y en respiración espontánea. La administración de sedoanalgesia fue a criterio del médico responsable, aunque en general se realizaron únicamente medidas de analgesia no farmacológica.

Si el paciente precisó intubación, se administró una dosis de surfactante a través del tubo endotraqueal.

Los criterios de administración del surfactante fueron los habituales en la Unidad, es decir, ante la sospecha de déficit de surfactante y necesidades de oxígeno por encima del 30% para saturación periférica del 90-94% tras optimizar la ventilación no invasiva mediante CPAP nasal. En ningún caso se modificó dicha indicación por la realización de la ecografía pulmonar. No se empleó surfactante profiláctico y la indicación de las dosis repetidas fue decisión del equipo médico a cargo del paciente.

En caso de que el paciente recibiera tratamiento con surfactante endotraqueal, se realizó una nueva ecografía pulmonar 2 horas después de dicha dosis. Este procedimiento se repitió tras cada una de las dosis administradas.

Figura 27: Protocolo de manejo respiratorio en el Servicio de Neonatología del HGUGM



#### 4.6.3 Pruebas de imagen. Radiografía de tórax

La realización o no de radiografía de tórax portátil y el momento en el que se realizó fue a criterio del médico a cargo del paciente, sin tener en cuenta los resultados ni el momento de realización de la ecografía pulmonar. Un radiólogo pediátrico experto (A.A.H) revisó de forma retrospectiva y ciega las radiografías realizadas en los pacientes que cumplían criterios de SDR neonatal y, por tanto, recibían tratamiento con surfactante y las clasificó de acuerdo al patrón encontrado, basándose en la clasificación de R Arthur “*Neonatal chest x-rays*” para el SDR (Tabla 13). Sólo se tuvieron en cuenta para la comparación de ambas pruebas de imagen aquellas radiografías que se realizaron en el periodo desde 2 horas antes de la realización de la ecografía hasta 2 horas después de la misma.

*Tabla 13: Clasificación radiológica empleada en el análisis de las radiografías de tórax*(22)

PATRÓN RADIOLÓGICO	GRADO
Normal	0
Infiltrado en vidrio deslustrado	I
Presencia de broncograma aéreo	II
Focos alveolares confluentes	III
Pulmón blanco / opacificado / consolidado con borramiento del contorno cardiaco	IV

#### 4.7 Hoja de recogida de datos

En el **Anexo 1** se puede encontrar la hoja de recogida de datos a cumplimentar en el momento de realización de la ecografía pulmonar. En ella se incluyeron datos de la historia clínica relativos a los antecedentes obstétricos y personales, la situación clínica del paciente en el momento de la ecografía y la evolución posterior del mismo. Además, se obtuvieron datos de la historia clínica electrónica y de la gráfica de enfermería.

#### **4.8 Consideraciones éticas**

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Gregorio Marañón (número de referencia 251/17). Se mantuvo la confidencialidad de los datos del estudio según la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD). Se acataron las normas dispuestas en la Declaración de Helsinki sobre investigación clínica. Se respetaron íntegramente los derechos fundamentales de la persona, de acuerdo con las normas esenciales de la Bioética, normas sanitarias y de Buena Práctica aplicables al estudio. Se solicitó consentimiento informado a los progenitores o tutores legales de cada recién nacido candidato para el estudio (**Anexo 2**).

#### **4.9 Financiación**

El estudio no ha recibido ningún tipo de ayuda económica. El ecógrafo empleado fue cedido por Philips Healthcare ® durante el periodo de estudio.

#### **4.10 Análisis estadístico de los datos**

##### **4.10.1 Cálculo del tamaño muestral.**

Se realizó el cálculo del tamaño muestral necesario, basándonos en los datos descritos en la literatura (161,163,171), estimando un error alfa de 0,05, una potencia del 90% y para una prueba bilateral resultando un tamaño muestral de 26 pacientes para observar diferencias significativas en el patrón ecográfico precoz entre los pacientes que finalmente reciben surfactante endotraqueal y los que no lo precisan. Finalmente se incluyó un número mayor de pacientes para poder realizar un análisis de subgrupos en función de la edad gestacional.

##### **4.10.2 Estadística descriptiva.**

La descripción de variables categóricas se hizo en frecuencias absolutas y proporciones o porcentajes en función de la variable estudiada. La descripción de variables cuantitativas, cuando seguían una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk según corresponda, con  $p > 0,05$ ), se realizó con media  $\pm$  1 desviación estándar; cuando no seguían una distribución normal, se hizo con mediana, p25-p75.

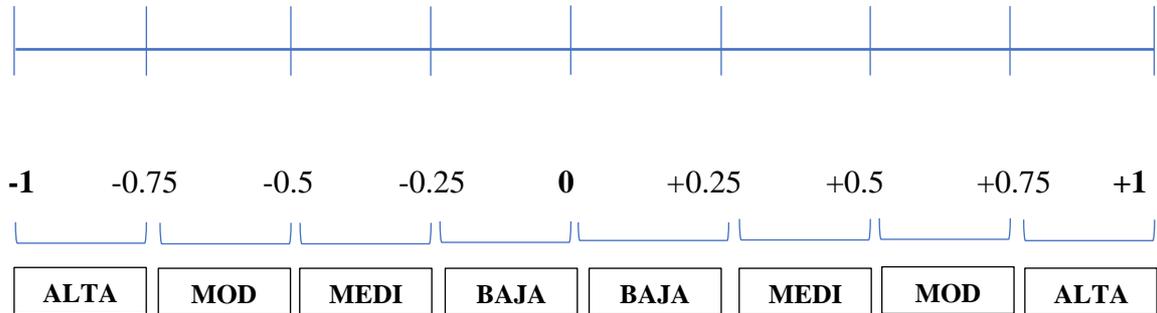
### 4.10.3 Estadística analítica

- Estudio bivariante: Se compararon las variables categóricas dicotómicas mediante el test  $\chi^2$ , y cuando no se cumplían los supuestos de aplicación, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas, si seguían una distribución normal, se analizaron con el test de ANOVA o con la prueba T de Student, y, si no se ajustaban a la normalidad, con sus equivalentes no paramétricos (U-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). La comparación de dos variables cuantitativas apareadas, se realizó con la Prueba t de Student-Fisher para grupos apareados si cumplía la normalidad y, en el caso de que no la cumpliera, con la Prueba no paramétrica T de Wilcoxon. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para las variables de interés. Para todos los análisis asumimos significación si  $p < 0,05$ .

La correlación entre variables numéricas se determinó mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclass (CCI de acuerdo y de consistencia) y el diseño de los gráficos de dispersión. Para su valoración se siguieron las categorías propuestas por Fleiss:  $<0,40$  es bajo o malo, entre 0,41 y 0,75 es regular/bueno o aceptable y  $>0,75$  es muy buena o excelente (172).

- Estudio multivariante: Para el análisis multivariante se utilizó regresión logística binaria o lineal en función de la variable de interés (dicotómica o cuantitativa). La capacidad predictiva del score ecográfico se valoró mediante el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Para estudiar la correlación entre una variable continua y una ordinal o dos variables ordinales, se empleó el coeficiente Rho de Spearman. Su interpretación fue la siguiente:



*MEDI: Media. MOD: Moderada. 0: Ninguna correlación. +/-1: correlación perfecta.*

Se empleó el programa SPSS versión v.23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU) para el análisis estadístico de los datos del estudio, excepto para la comparación de las curvas ROC que se realizó mediante la herramienta roccomp del programa Stata.



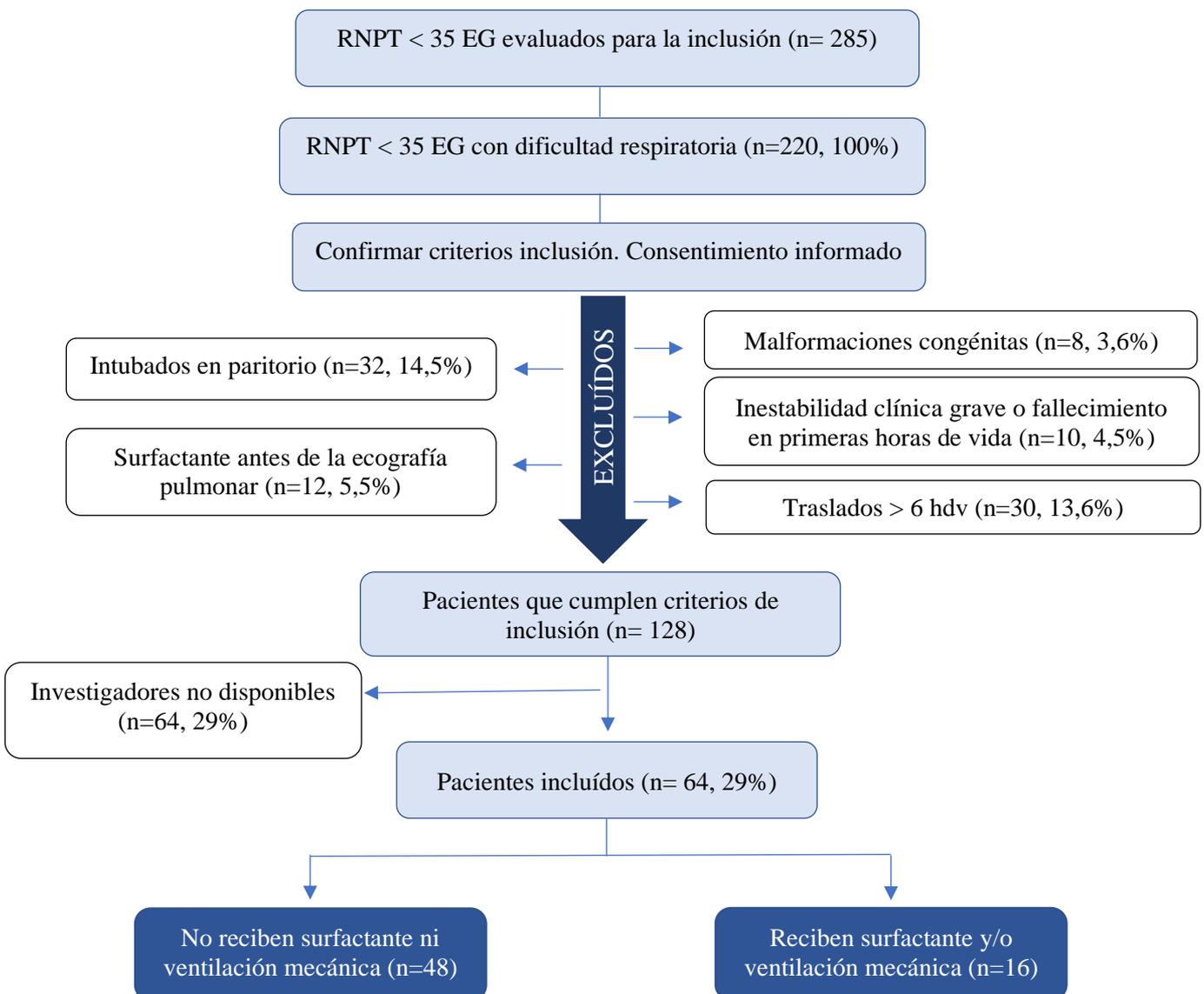


# **RESULTADOS**



Durante el periodo de estudio (Febrero 2018-Marzo 2019), un total de 285 recién nacidos menores de 35 semanas de gestación ingresaron en el Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. De ellos, 65 no presentaron clínica de dificultad respiratoria, por lo que no fueron candidatos para el estudio. De los 220 restantes, que sí presentaron dificultad respiratoria, 92 tenían algún criterio de exclusión. De este modo, 128 pacientes fueron candidatos para el estudio, de los cuales se reclutaron la mitad (64 pacientes). El resto no pudo reclutarse debido a la ausencia del equipo investigador durante las primeras horas de vida. (Ver Figura 28 y Anexo 3).

Figura 28. Diagrama de flujo de los pacientes excluidos e incluidos y sus causas



RNPT: Recién nacido pretérmino, hdv: horas de vida.

## 5.1 Análisis descriptivo de las características de la muestra

### 5.1.1 Características generales

Las características generales y datos perinatales de la muestra se encuentran en la Tabla 14. La edad gestacional mediana fue de 32 semanas, con un rango desde 26<sup>0</sup> a 34<sup>6</sup> semanas. El 81,2% precisó CPAP nasal o ventilación con presión positiva en la reanimación al nacimiento. Ninguno precisó intubación, compresiones torácicas ni adrenalina. Las características de los pacientes con criterios de inclusión, pero no incluidos por ausencia de investigador se pueden consultar en el Anexo 3.

**Tabla 14. Características generales y perinatales de los pacientes de la muestra**

EG semanas <i>mediana (p25-p75)</i>	32 (29-32)
Gestaciones únicas % (n/N)	56,3 (36/64)
PRN gramos <i>media (DE)</i>	1568 (410)
PRN < p10 % (n/N)	14,1 (9/64)
Sexo mujer % (n/N)	46,9 (30/64)
Maduración pulmonar	
-Completa % (n/N)	68,8 (44/64)
-Parcial % (n/N)	25 (16/64)
-Ninguna % (n/N)	6 (4/64)
Oligoamnios % (n/N)	7,8 (5/64)
Corioamnionitis % (n/N)	14,1 (9/64)
Bolsa rota (horas) <i>mediana (p25-p75)</i>	0 (0-3,5)
Parto por cesárea % (n/N)	67,2 (43/64)
pH arteria umbilical <i>media (DE)</i>	7,30 (0,08)
Apgar 1 minuto <i>mediana (p25-p75)</i>	7 (6-8)
Apgar 5 minutos <i>mediana (p25-p75)</i>	9 (8-9)
Reanimación con CPAPn/PPI % (n/N)	81,2 (52/64)
Índice de CRIB <i>mediana (p25-p75)</i>	1 (1-3)

*DE: desviación estándar, g: gramos, EG: edad gestacional, PRN: Peso al nacimiento, CPAPn: Presión continua de distensión nasal, PPI: Presión positiva intermitente*

### 5.1.2 Características de la dificultad respiratoria

El 100% de los pacientes incluidos precisaban algún tipo de soporte respiratorio. El 94% (n=60) precisaban CPAP nasal en el momento de la evaluación ecográfica, siendo el resto de los casos gafas nasales de bajo flujo o ventilación con presión positiva intermitente sincronizada nasal (n=4). En cuanto a la gravedad de la dificultad respiratoria, la puntuación de Silverman mediana fue de 2 puntos. La FiO<sub>2</sub> mediana de la muestra fue del 21% (p25: 21-p75: 29) y la mediana del índice S/F fue de 437 puntos.

En 50 pacientes se extrajo una gasometría antes de la realización de la ecografía, siendo en 28 casos de origen capilar y el resto venoso. Los valores de dicha gasometría y las variables fisiológicas recogidas durante la evaluación ecográfica se pueden consultar en la Tabla 15.

**Tabla 15. Características clínicas y gasométricas de los pacientes de la muestra**

	N	
Temperatura °C, <i>media (DE)</i>	57	36,3 (0,6)
PAS/PAM/PAD mmHg <i>media (DE)</i>	64	44/30/23 (7/5/5)
Silverman <i>mediana (p25-p75)</i>	64	2 (1-4)
FR (rpm) <i>mediana (p25-p75)</i>	64	50 (44-62)
Saturación preductal % <i>media (DE)</i>	64	95 (3)
FiO <sub>2</sub> % <i>mediana (p25-p75)</i>	64	21 (21-29)
S/F <i>mediana (p25-p75)</i>	64	437 (321-467)
pH gasometría <i>media (DE)</i>	50	7,25 (0,08)
pCO <sub>2</sub> mmHg <i>media (DE)</i>	50	54 (14)
Exceso de bases mmol/L <i>media (DE)</i>	50	-3,5 (3,5)
Ácido láctico mmol/L <i>media (DE)</i>	50	2,4 (0,42)

*°C: grados Celsius, DE: desviación estándar, PAS: presión arterial sistólica, PAM: presión arterial media, PAD: presión arterial diastólica, mmHg: milímetros de mercurio, FR: frecuencia respiratoria, rpm: respiraciones por minuto, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, S/F: índice saturación periférica de oxígeno/FiO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>: presión parcial de CO<sub>2</sub>, mmol/L: milimoles/litro*

Respecto a la necesidad de surfactante, un total de 16 pacientes recibieron una dosis de surfactante (25% de la muestra). De ellos, 7 (43,7%) requirieron una segunda dosis. Los 16 pacientes que recibieron surfactante lo hicieron mediante técnica LISA, al menos la

primera dosis. Esta primera dosis fue administrada con una edad mediana de 4,5 horas de vida (p25: 2, p75: 14). En el momento de administrar la primera dosis de surfactante, habían alcanzado, de mediana, una FiO<sub>2</sub> máxima del 42% (p25: 33, p75: 50). El 75% de los pacientes disminuyeron sus necesidades de oxígeno tras el tratamiento, observándose una disminución en la FiO<sub>2</sub> de al menos un 20%. Precisaron ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de vida 5 pacientes (7,8% de la muestra).

## **5.2 Ecografía pulmonar y evolución respiratoria**

### **5.2.1 Ecografía pulmonar y relación con la administración de la primera dosis de surfactante**

Se realizaron un total de 78 ecografías pulmonares durante el periodo de estudio. De ellas, 64 se hicieron en las primeras horas de ingreso del paciente y siempre previo a la administración de surfactante, en los casos en que éste fue necesario y las restantes se realizaron tras el tratamiento con surfactante pulmonar.

De los 16 pacientes en los que fue necesaria la administración de dicho surfactante, en 12 de ellos se repitió al menos una segunda ecografía tras la administración de la medicación.

La primera ecografía pulmonar fue realizada, de mediana, a las 2,5 horas de vida (p25: 1,5, p75: 4,8 horas). La duración mediana del procedimiento fue de 5 minutos (p25: 3, p75: 8). En 56 casos se realizó en decúbito supino y en los restantes en otras posiciones por necesidad del paciente.

La mediana global del score calculado en el total de la muestra en la primera ecografía fue de 8 puntos (p25:6, p75:13) y en la segunda ecografía (tras la 1ª dosis de surfactante), 15 puntos (p25:12, p75:18).

Para estudiar la relación entre la ecografía pulmonar y la necesidad de administración de surfactante, se dividieron los pacientes en función de si precisaron o no dicha medicación. Se pueden consultar las características demográficas de ambos grupos a continuación (Tabla 16). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a EG, sexo, puntuación de Apgar, índice de CRIB, ciclo de maduración completo (2 dosis de corticoides versus 1 o ninguna dosis) y necesidad de ventilación con presión positiva intermitente en paritorio.

Tabla 16: Características demográficas de los dos grupos de pacientes

	Reciben surfactante (n=16)	No reciben surfactante (n=48)	p
EG semanas mediana (p25-p75)	29 (26-32)	32 (31-33)	0,01*
Sexo mujer, n (%)	5 (31)	29 (60)	0,04*
PRN g, media (DE)	1504 (110)	1588 (58)	0,48
PRN <p10 g, n (%)	0 (0)	9 (19)	0,09
<b>Maduración pulmonar</b>			
-Completa n (%)	6 (38)	38 (79)	0,008*
-Parcial o ninguna dosis n (%)	10 (62)	10 (21)	
Parto instrumental/cesárea n (%)	11 (69)	33 (69)	1
Corioamnionitis n (%)	4 (25)	5 (10)	0,21
Oligoamnios n (%)	2 (12)	3 (6)	0,59
Apgar 1 min mediana (p25-p75)	6 (6-8)	8 (7-9)	0,01*
Apgar 5 min mediana (p25-p75)	8 (8-9)	9 (8-9)	0,02*
Reanimación (PPI o más), n (%)	11 (69)	15 (31)	0,01*
pH cordón media (DE)	7,32 (0,02)	7,28 (0,01)	0,09
Índice CRIB 12 horas mediana (p25-p75)	2 (1-4)	1 (0-2)	0,04*

EG: edad gestacional, PRN: Peso al nacimiento, DE: desviación estándar, g: gramos, p10: percentil 10, min: minuto, PPI: presión positiva intermitente. \*: Diferencia estadísticamente significativa

Respecto a los hallazgos en la primera ecografía, se observó que no existían diferencias entre ambos grupos en la edad, en horas, en el momento de realización de la ecografía; sin embargo, sí se observaron diferencias en cuanto a las necesidades de oxígeno y el score ecográfico, ya que, en el grupo que no recibió el tratamiento, el score inicial fue de 7 puntos (p25: 6, p75: 10) y en el que sí lo precisó el score inicial fue de 16 puntos (p25:13, p75: 18),  $p < 0,0001$ . Tabla 17 y Figura 29.

Ocho de los 16 pacientes recibieron la primera dosis de surfactante en las primeras 4 horas de vida. De los 8 pacientes restantes, que recibieron la primera dosis de surfactante más tarde de las 4 horas de vida (rango: 5-25 horas), 7 tenían una puntuación  $\geq 12$  puntos en la ecografía, realizada en las primeras 12 horas de vida (rango: 0,1-12 horas).

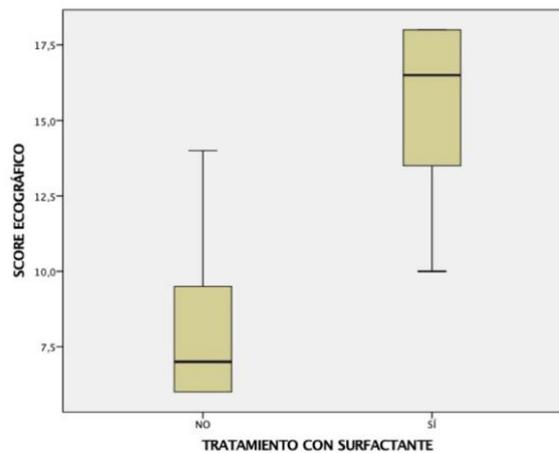
Todos los pacientes (100%) recibieron la primera dosis de surfactante mientras recibían soporte respiratorio con CPAP nasal.

**Tabla 17: Características clínicas y ecográficas de los pacientes clasificados según la necesidad o no de tratamiento con surfactante endotraqueal**

Situación en el momento de realización de ecografía	Reciben surfactante (n=16)	No reciben surfactante (n=48)	p
<b>Horas de vida mediana (p25-p75)</b>	2 (0,8-4,8)	2,6 (1,5-4,8)	0,35
<b>FiO<sub>2</sub> máxima % mediana (p25-p75)</b>	33 (30-40)	21 (21-24)	<0,001*
<b>Score ecográfico mediana (p25-p75)</b>	16 (13-18)	7 (6-10)	<0,00001*
<b>Score ecográfico ≥ 12, n (%)</b>	15 (93,8)	5 (10)	<0,001*

\*: Diferencia estadísticamente significativa

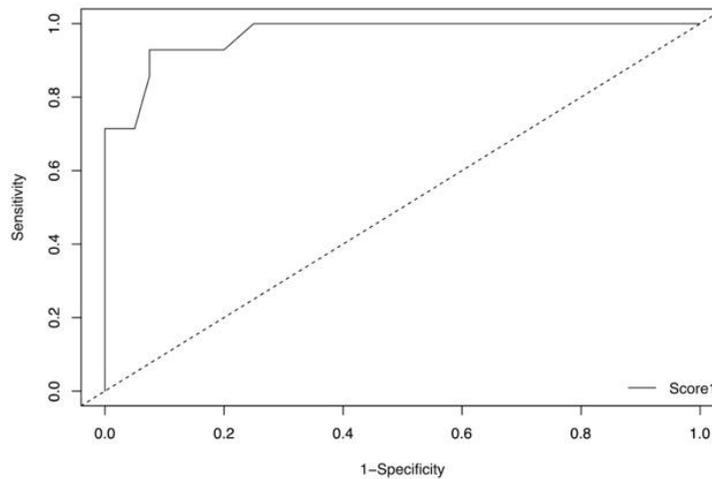
**Figura 29: Diagrama de cajas comparando el score ecográfico inicial de los pacientes que finalmente reciben y no reciben surfactante P < 0,0001**



Al calcular la sensibilidad y especificidad del *score*, encontramos que el mejor punto de corte respecto a la administración de al menos 1 dosis de surfactante, es **12 puntos**, con una sensibilidad del 93,8% y una especificidad del 89,6%. El valor predictivo positivo (VPP) fue de 75% y el valor predictivo negativo (VPN) es de 98%.

Se muestra la curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) del *score* respecto a la administración de surfactante, que presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,97 (IC 95% 0,92-1,  $p < 0,00001$ ). Figura 30.

**Figura 30. Curva ROC para la predicción de la necesidad de administración de surfactante endotraqueal mediante la evaluación ecográfica pulmonar**



La línea diagonal indica la probabilidad AUC= 0,5.

En cuanto a la estimación del riesgo de precisar surfactante endotraqueal, realizando regresión logística y ajustando por edad gestacional y tratamiento prenatal con corticoides, el *score* ecográfico en las primeras horas de vida se asoció a necesidad de tratamiento con surfactante con un *Odds ratio* (OR) ajustado de 3,17 (IC 95% 1,36-7,35).

### 5.2.2 Evolución del *score* ecográfico tras el tratamiento con surfactante

En 12 de los 16 pacientes que recibieron una dosis de surfactante se repitió ecografía postsurfactante; de mediana 2 horas después de haber recibido el tratamiento (p25: 1,25, p75: 3,25). La mediana del 1º *score* en este grupo, como se ha indicado previamente, era de 16 puntos (p25:13, p75:18). En el 2º *score* (aquel que se evalúa tras la dosis de surfactante), la puntuación mediana fue de 15 puntos (p25:12, p75:18), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa ( $p = 0,349$ ). Figura 31.

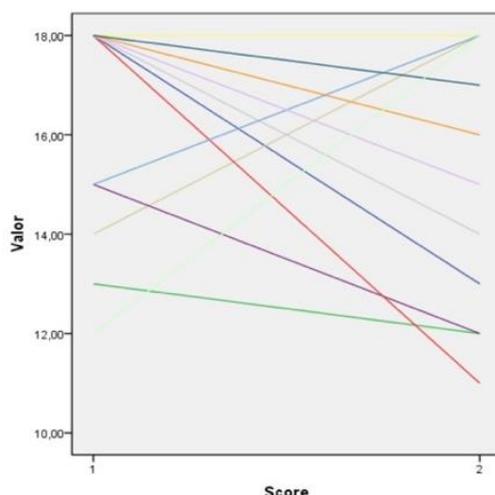
Al analizar los cambios en el patrón ecográfico por áreas tras el tratamiento, del total de las 12 ecografías, en 8 existió mejoría, en 2 no hubo cambios y en 2 empeoró el patrón previo. En los casos en los que mejoró el patrón ecográfico, disminuyó la puntuación del *score* entre entre 1 y 7 puntos, con una media de 3 puntos. El número de áreas en el que

se observó mejoría en cada paciente fue variable, entre 1 y 6 áreas, con una media de 3 áreas.

En los 2 casos en los que se observó empeoramiento de la puntuación ecográfica, esta fue de 4 y 6 puntos respectivamente (media 5 puntos).

No encontramos relación entre la variable “diferencia de puntos entre el *score* ecográfico antes y después del surfactante” con la necesidad de múltiples dosis de tratamiento, ya que la curva ROC presenta un AUC de 0,29 (IC 95% 0-0,58), siendo el empeoramiento en 3,5 puntos el que mejor sensibilidad (80%) y especificidad (14.3%) tuvo.

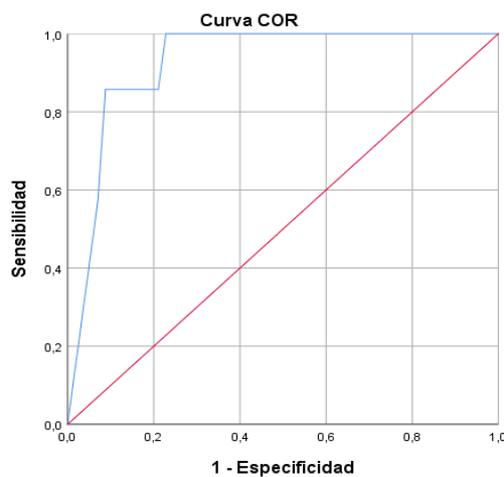
**Figura 31. Cambios individuales en el score ecográfico en cada paciente entre la 1ª ecografía (antes del surfactante) y la 2ª ecografía (después del surfactante). Cada línea representa a un paciente**



Un *score* de 14 puntos o más en la primera ecografía se relacionó con la administración de dosis repetidas de surfactante con una sensibilidad y especificidad del 86%. El VPP fue del 43% y el VPN del 98%. Este punto de corte ofrece un OR de 36,8 (IC 95% 3,89-346,96) para la administración de múltiples dosis de surfactante ( $p = 0,002$ ).

La curva ROC entre el *score* ecográfico inicial y la necesidad de retratamiento con surfactante se dibuja en la Figura 32, con un AUC de 0,93 (IC 95% 0,85-1,  $p < 0,0001$ ).

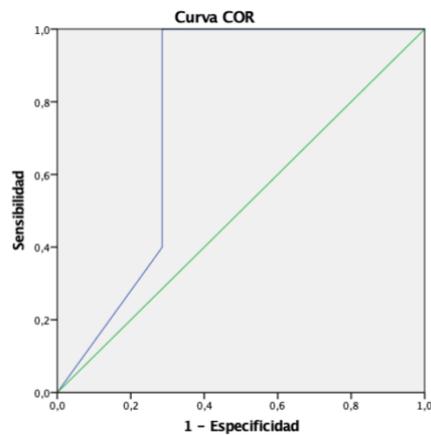
**Figura 32:** Curva ROC que analiza la relación entre el *score* ecográfico inicial y la necesidad de recibir múltiples dosis de surfactante



La línea diagonal indica la probabilidad  $AUC = 0,5$

Asimismo, quisimos calcular si la puntuación del *score* de la segunda ecografía (post 1ª dosis de surfactante) era capaz de predecir la necesidad de una segunda dosis de surfactante. Al dibujar la curva ROC entre ambas variables, obtuvimos la curva de la Figura 33, con un AUC inferior al *score* inicial, de 0,77 (IC 95% 0,48-1,  $p = 0,123$ ). El tener más de 14 puntos en esta segunda ecografía tuvo una sensibilidad del 100%, especificidad del 71,4%, VPP de 71,4% y VPN del 100% para la necesidad de 2ª dosis.

**Figura 33: Curva ROC para la predicción de necesidad de 2ª dosis basándose en la puntuación del score de la ecografía post primera dosis de surfactante**



La línea diagonal indica la probabilidad  $AUC = 0,5$

#### **5.2.4 Ecografía pulmonar y relación con la necesidad de ventilación mecánica invasiva**

Del total de la muestra, sólo 5 pacientes precisaron ventilación mecánica invasiva (VM), mientras que 59 no lo hicieron. Las características demográficas y clínicas de cada grupo se encuentran en la Tabla 18. Se encontraron diferencias en cuanto a la EG y el Apgar en el primer minuto. La mediana de tiempo en ventilación mecánica fue de 4 días (p25: 2,2, p75: 6).

Respecto al patrón ecográfico precoz en ambos grupos, se observaron diferencias significativas en cuanto a la puntuación ecográfica, ya que la mediana del *score* del grupo que finalmente precisó ventilación mecánica fue de 18 puntos (p25: 12, p75: 18) mientras que en el resto de la muestra fue de 8 (p25: 6, p75: 12), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ). Tabla 19, Figura 34.

Todos estos pacientes recibieron, al menos, 1 dosis de surfactante endotraqueal. De media, se intubaron 23,7 horas tras la ecografía siendo las causas más frecuentes de intubación la hipoxemia persistente y la dificultad respiratoria grave.

En cuanto a la sensibilidad y la especificidad del *score* precoz respecto a la necesidad de VM, el punto de corte de 12 puntos muestra una sensibilidad de 100% y una especificidad del 74,6%. El VPP fue del 25% y el VPN 100%.

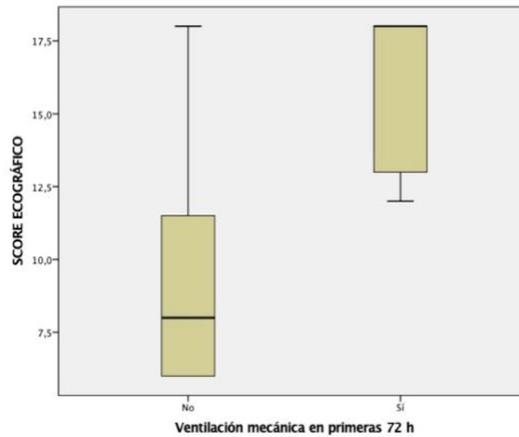
Al dibujar la curva ROC respecto al *score* y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, el área bajo la curva es de 0,89 (IC 95% 0,78-0,98,  $p < 0,0001$ ). Figura 35.

*Tabla 18: Características demográficas de los dos grupos de pacientes*

	Reciben VM (n=5)	No reciben VM (n=59)	p
<b>EG semanas mediana (p25-p75)</b>	29 (26-31)	32 (30-32)	0,01*
<b>Sexo mujer, n (%)</b>	1 (20)	33 (56)	0,18
<b>PRN g, media (DE)</b>	1242 (157)	1595 (53)	0,06
<b>PRN &lt;p10 g, n (%)</b>	0 (0)	9 (15)	1
<b>Maduración pulmonar</b>			
<b>-Completa n (%)</b>	3 (60)	41 (69)	0,63
<b>-Parcial o ninguna dosis n (%)</b>	2 (40)	18 (31)	
<b>Corioamnionitis n (%)</b>	2 (40)	7 (12)	0,14
<b>Oligoamnios n (%)</b>	1 (20)	4 (6,7)	0,34
<b>Parto instrumental/cesárea n (%)</b>	5 (100)	39 (66)	0,31
<b>Apgar 1 min mediana (p25-p75)</b>	6 (5-6)	8 (6-8)	0,05*
<b>Apgar 5 min mediana (p25-p75)</b>	9 (7-9)	9 (8-9)	0,72
<b>Reanimación (PPI o más), n (%)</b>	3 (60)	23 (40)	0,64
<b>pH cordón media (DE)</b>	7,26 (0,04)	7,29 (0,01)	0,39
<b>Índice CRIB 12 horas mediana (p25-p75)</b>	2 (1-4)	1 (1-2,5)	0,30

*EG: edad gestacional, PRN: Peso al nacimiento, g: gramos, DE: desviación estándar, p10: percentil 10, PPI: presión positiva intermitente, VM: ventilación mecánica. \*: Diferencia estadísticamente significativa.*

**Figura 34: Diagrama de cajas comparando el score ecográfico de los pacientes que finalmente precisaron y no precisaron ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de vida**  
*P= 0,002*

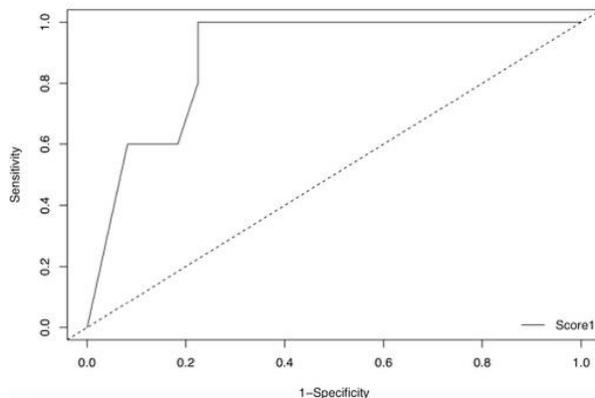


**Tabla 19: Características ecográficas de los pacientes clasificados en función de la necesidad de ventilación mecánica**

	Reciben VM (n=5)	No reciben VM (n=59)	p
<b>Horas de vida mediana</b> (p25-p75)	2 (1,2-9.8)	2,5 (1,5-4,5)	0,73
<b>FiO<sub>2</sub> máxima % mediana</b> (p25-p75)	37 (30-43)	21 (21-25)	0,001*
<b>Score ecográfico mediana</b> (p25-p75)	18 (12-18)	8 (6-12)	0,002*
<b>Score ecográfico ≥ 12, n/N (%)</b>	5/5 (100)	15/59 (25)	0,02*

\*: Diferencia estadísticamente significativa.

**Figura 35: Curva ROC para la predicción de la necesidad de ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de vida en función del score ecográfico precoz**



La línea diagonal indica la probabilidad AUC= 0,5.

A continuación, en la Tabla 20, se pueden consultar los valores de sensibilidad, especificidad, likelihood ratio, VPP y VPN del *score* ecográfico pulmonar precoz respecto a la necesidad de administración de surfactante endotraqueal y de ventilación mecánica.

**Tabla 20. Puntuación ecográfica pulmonar y predicción de la administración de surfactante endotraqueal y ventilación mecánica. Considera el punto de corte en 12 puntos**

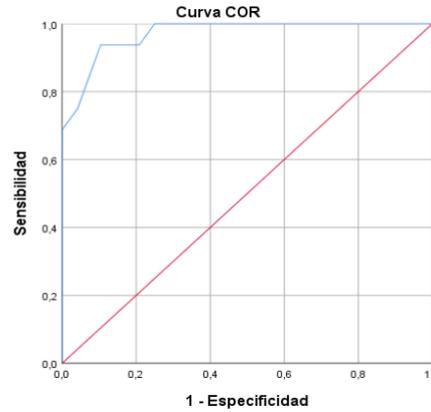
Punto de corte <i>score</i> 12 puntos	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	+LR (IC 95%)	-LR (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)
<b>Surfactante</b>	93,8 (71,7- 98,9)	89,6 (77,8- 95,5)	9,02 (3,9-20,8)	0,07 (0,01-0,47)	75 (54,7-98,5)	97,7 (84,8-99,5)
<b>Intubación</b>	100 (56,6-100)	74,6 (62,2-83,9)	3,94 (2,54-6,09)	--	25 (7-95)	100 (87,4-100)

+LR: Positive likelihood ratio, -LR: Negative likelihood ratio, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo. --: No se ha podido calcular por tamaño muestral insuficiente

### 5.2.5 Relación entre la ecografía pulmonar y el desenlace combinado: necesidad de surfactante y /o ventilación mecánica

Considerando la variable combinada “administración de surfactante y/o ventilación mecánica invasiva”, ya que ambos eventos se consideran de gravedad en la DR neonatal, encontramos que el área bajo la curva del *score* es del 0,97 (IC 95% 0,93-1,  $p < 0,0001$ ), Figura 36. El punto del *score* que mejor sensibilidad y especificidad tiene para la predicción de uno u otro evento es también 12 puntos y sus características coinciden con las mostradas para la necesidad de surfactante: sensibilidad del 93,8% y especificidad del 89,6%, con un VPP del 75% y un VPN del 98%.

**Figura 36: Curva ROC para la predicción de la necesidad de administración de surfactante y/o ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas de vida en función del score ecográfico precoz**



La línea diagonal indica la probabilidad AUC= 0,5.

### 5.2.6 Ecografía pulmonar y duración del soporte respiratorio

La duración mediana del soporte respiratorio (incluyendo ventilación invasiva, no invasiva y gafas de oxígeno) en la muestra fue de 4 días (p25:1,6, p75:11). El 94% de los pacientes del grupo que recibió tratamiento con surfactante continuaba con soporte respiratorio a las 72 horas de vida. Como se aprecia en la Tabla 21, existían diferencias significativas en cuanto a la duración del soporte respiratorio entre los que recibieron y no recibieron surfactante y también en función de la necesidad de ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida, siendo mayor en los pacientes que recibieron surfactante (9 días respecto a 3) o ventilación mecánica (55 días respecto a 3,5).

**Tabla 21: Diferencias en la duración del soporte respiratorio en función de los grupos**

	Reciben surfactante (n=16)	No reciben surfactante (n=48)	p
<b>Mediana soporte respiratorio (días) (p25-p75)</b>	9 (5,5-57,3)	3 (1,1-7,5)	0,0002

	Reciben VM (n=5)	No reciben VM (n=59)	p
<b>Mediana soporte respiratorio (días) (p25-p75)</b>	55 (5,5-63)	3,5 (1,5-9)	0,01

Respecto a la relación entre el patrón ecográfico precoz y la duración del soporte respiratorio, si clasificamos la muestra en función de si precisaron soporte respiratorio durante  $\leq 3$  días o más de 3 días, encontramos diferencias significativas en la puntuación ecográfica inicial, con una mediana de 7 puntos en el grupo con menor duración del soporte respiratorio (p25: 6, p75: 11) y una mediana de 11 puntos en el otro grupo (p25: 6, p75:15),  $p= 0,01$ .

### 5.2.7 Ecografía pulmonar y oxigenación

Al analizar la relación entre el patrón ecográfico pulmonar y la necesidad de oxigenoterapia, encontramos que la  $FiO_2$  mediana que precisaban los pacientes de la muestra global en el momento de realizar la primera ecografía era del 21%, con un índice S/F de 437 (p25:321, p75:467). En la Tabla 22 se analiza la oxigenación a la hora de la realización de la ecografía pulmonar en cada grupo.

**Tabla 22:** Valor de los parámetros relacionados con la oxigenación en el momento de la realización de la primera ecografía pulmonar en función de la necesidad de surfactante

	Reciben surfactante (n=16)	No reciben surfactante (n=48)	p
S/F mediana (p25-p75)	260 (200-310)	461 (396-471)	< 0,0001
$FiO_2$ mediana (p25-p75)	33 (30-44)	21 (21-25)	< 0,0001

*S/F: índice saturación periférica de oxígeno/ $FiO_2$ ,  $FiO_2$ : fracción inspirada de oxígeno*

Para analizar la relación entre el *score* ecográfico y la oxigenación, se han determinado el coeficiente de correlación intraclase (CCI), el coeficiente de Spearman y el diagrama de dispersión de las variables *score* ecográfico e índice S/F mediante regresión logística simple.

Los resultados obtenidos indican correlación entre ambas variables, de forma que el valor del coeficiente Rho de Spearman es -0,597 ( $p<0,0001$ ), el CCI de consistencia y de acuerdo entre ambas variables fueron de 0,892. De acuerdo con la literatura, un valor por encima del 0,75 indica una concordancia muy buena o excelente y se obtiene el diagrama de dispersión de la Figura 37, que indica que, a mayor puntuación ecográfica, peor

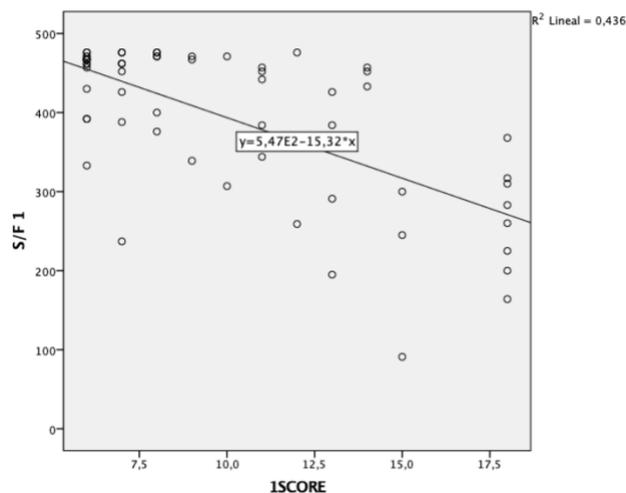
oxigenación (menor S/F),  $p < 0,0001$ . Se resumen las características del modelo en la Tabla 23.

Además, si clasificamos los valores del S/F en dos grupos:  $> 300$  y  $\leq 300$  (correspondería a saturación del 90% con una  $FiO_2$  del 30%, el límite inferior para la indicación de surfactante), observamos una buena correlación también, con un coeficiente Rho de Spearman de  $-0,597$  ( $p < 0,0001$ ).

**Tabla 23: Características del modelo que analiza la correlación entre el índice S/F y la puntuación ecográfica pulmonar**

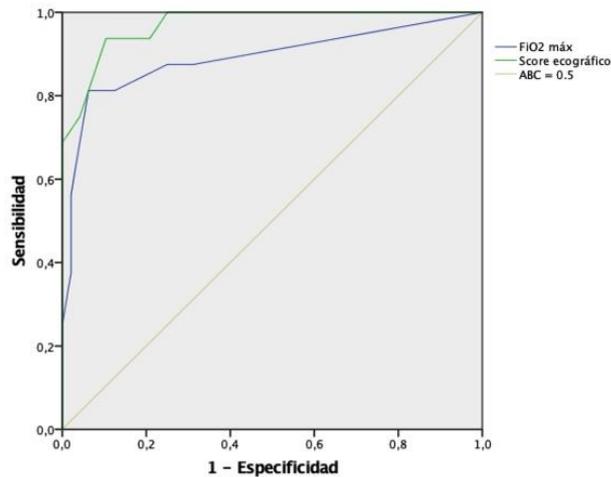
Coeficiente de determinación ( $R^2$ )	0,436
F de Snedecor	44,92
p	$< 0,0001$

**Figura 37: Diagrama de dispersión entre las variables score ecográfico y el índice de saturación periférica de oxígeno/ $FiO_2$**



Al dibujar la curva ROC del *score* ecográfico y compararla con la curva del actual *gold standard* para la administración de surfactante que es la  $FiO_2$ , obtenemos el gráfico de la Figura 38 (ambos parámetros medidos en el mismo momento, de media, 2,5 horas de vida). Se obtiene un AUC de 0,97 (IC 95% 0,93-1) para el *score* y de 0,89 (IC 95% 0,77-1) para la  $FiO_2$ , ambos mayores de 0,7 pero con un AUC mayor para el *score* ecográfico, sugiriendo superioridad de ésta, sin embargo, la diferencia entre ambos AUC no es estadísticamente significativa ( $p = 0,11$ ).

**Figura 38. Curva ROC para la predicción de la necesidad de surfactante endotraqueal. Score ecográfico (línea verde) y la FiO<sub>2</sub> máxima (línea azul)**



La línea diagonal indica la probabilidad  $AUC = 0,5$

### 5.2.8 Análisis del patrón ecográfico por áreas según la evolución respiratoria

Dado que el patrón ecográfico descrito para el SDR neonatal es un patrón homogéneo de edema alveolointerstitial con o sin consolidaciones subpleurales y, sin embargo, en el patrón típico de la TT hay mayor edema en las áreas declives que en las superiores, quisimos evaluar este aspecto en los pacientes de nuestra muestra. Ver Tabla 24.

Sólo 2 de los 16 pacientes que recibieron surfactante (12%) presentaban algún área con patrón normal y todos tenían, al menos, 1 área con puntuación tipo 3 (pulmón blanco). Los dos pacientes que presentaban áreas normalmente aireadas en el grupo del surfactante (puntuación 10 y 12 en el *score*), las presentaron en campos anterosuperiores y precisaron soporte respiratorio durante 7 y 5 días respectivamente. Uno de ellos precisó ventilación mecánica durante 4 días.

8 de los 16 pacientes (50%) que precisaron surfactante tenían la puntuación máxima del *score*, es decir, patrón homogéneo de pulmón blanco en todos los campos pulmonares, con consolidaciones de pequeño tamaño inmediatamente debajo de la línea pleural, que se encontraba engrosada y mal definida (ver Tabla 25).

De los 48 pacientes que no precisaron surfactante, 36 (75%) tenían un patrón homogéneo de pulmón normal en todas las áreas o normal en campos anteriores y tipo 2 en laterales, con la línea pleural fina y bien delimitada (Ver Tabla 26). El 85,4% de los pacientes de este grupo (41 de 48) no presentaba ningún área tipo 3 (pulmón blanco). Sólo 7 de ellos

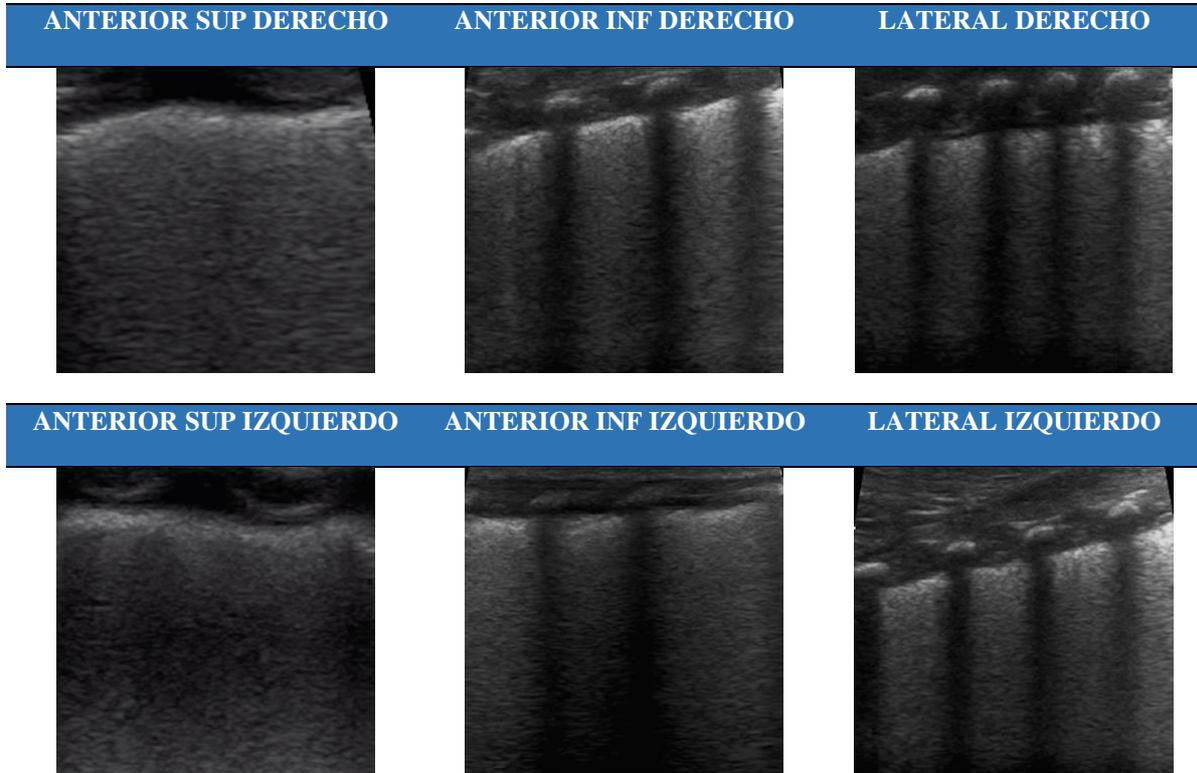
presentaban 1-2 áreas tipo 3, y nunca en los campos anteriores; sólo se identificaron en los campos laterales, siendo igualmente frecuente en ambos lados.

*Tabla 24: Patrón ecográfico pulmonar según la evolución respiratoria*

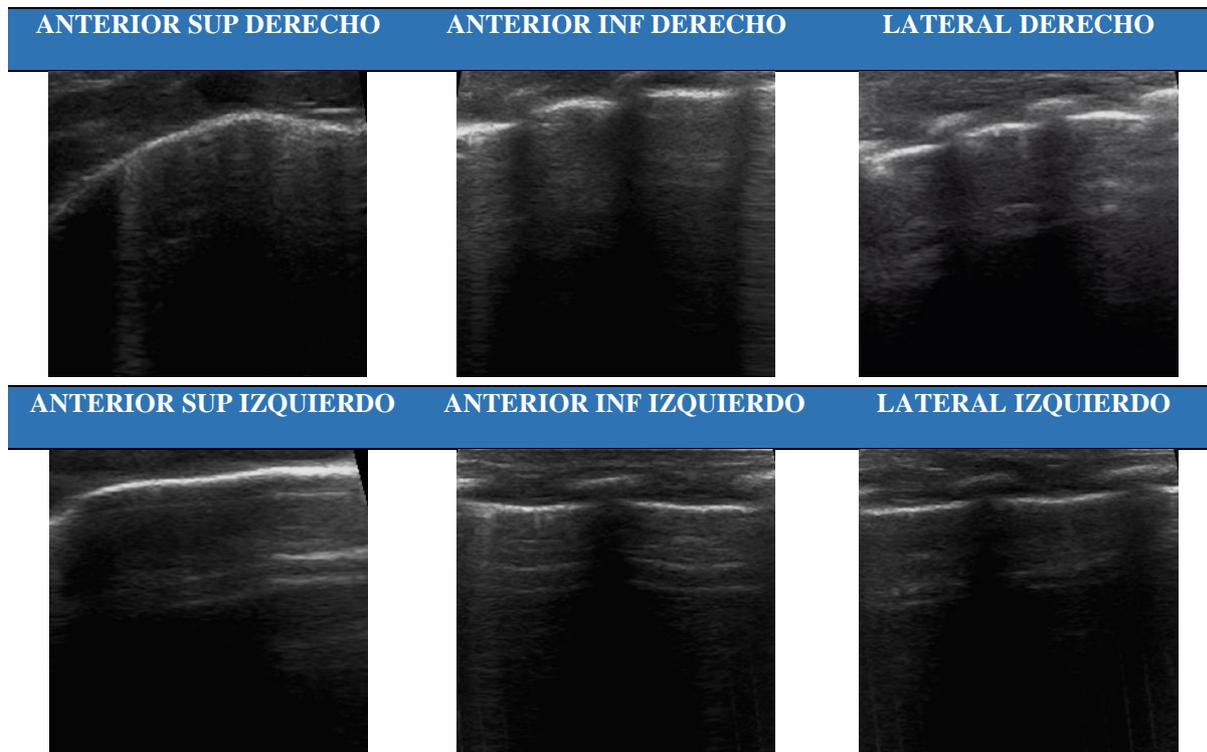
<b>GRUPO NO SURFACTANTE (n=48)</b>			
<b><u>Normal</u> en todos los campos</b>	<b><u>Normal</u> en campos anteriores, <u>edema intersticial</u> en laterales/inferiores</b>	<b><u>Edema intersticial grado 2</u> en todos los campos</b>	<b>Otros</b>
23	13	7	5
<b>GRUPO SURFACTANTE (n=16)</b>			
<b><u>Normal</u> en todos los campos</b>	<b><u>Mayor edema intersticial</u> en campos laterales/inferiores que en anteriores</b>	<b><u>Edema intersticial grado 3</u> en todos los campos</b>	<b>Otros</b>
0	5	8	3

Hubo 8 pacientes en la muestra que no pudimos clasificar de acuerdo a estos patrones: En los pacientes del grupo surfactante tenían una mayoría de áreas 2-3 y los del grupo no surfactante tenían un predominio de áreas 1-2.

*Tabla 25. Ejemplo paciente con puntuación ecográfica máxima y radiografía de tórax grado III. Recibió finalmente surfactante*



*Tabla 26. Ejemplo paciente puntuación ecográfica mínima y radiografía de tórax normal. No recibió surfactante ni VM*



### 5.2.9 Relación entre patrón ecográfico y patrón radiológico

En los 16 pacientes que cumplieron criterios clínicos de SDR y, por tanto, recibieron tratamiento con surfactante, se realizaron un total de 12 radiografías simples de tórax antes o inmediatamente después de la 1ª ecografía pulmonar (sólo se consideraron las radiografías realizadas con un intervalo máximo de 2 horas respecto a la ecografía).

11 de ellas (92%) fueron compatibles con los patrones radiológicos clásicos de SDR. Tabla 27.

Cinco fueron informadas como infiltrado bilateral en vidrio deslustrado (grado I), en otras 5 se evidenció broncograma aéreo (grado II) y en 1 se encontraron focos alveolares confluentes (grado III). No hubo ninguna radiografía con patrón grado IV (pulmón blanco bilateral). Una de las radiografías fue informada como normal. Los 11 pacientes con radiografía de tórax compatible con SDR obtuvieron una puntuación de  $\geq 12$  en la ecografía pulmonar. El paciente con radiografía de tórax normal tuvo una puntuación ecográfica de 10 puntos. El análisis de correlación entre ambas arroja un valor del coeficiente de Spearman de 0,653 (p 0,021).

**Tabla 27: Comparativa entre la clasificación ecográfica y radiológica en los 12 casos**

GRADO RX	I	I	III	II	II	II	I	II	I	I	N	II
SCORE ECO	18	18	18	18	18	18	12	18	15	18	10	18

*Rx: radiografía, eco: ecografía, N: normal*

### 5.2.10 Análisis de concordancia inter e intraobservador en la ecografía pulmonar

Se realizó un análisis de concordancia interobservador mediante el análisis retrospectivo de las imágenes obtenidas por 2 de los investigadores (A.P.P. y M.A.R) en 34 de los pacientes (204 imágenes revisadas), por parte de otro investigador (R.G.H.), ciego para la situación clínica del paciente. Las imágenes revisadas se seleccionaron de forma aleatoria, sin relación con la gravedad clínica ni la evolución.

Los resultados fueron los siguientes: Se encontró una correlación excelente entre los investigadores, de forma que el CCI de consistencia y de acuerdo fueron de 0,951 (ambos IC 95% 0,901-0,976) (p< 0,01).

Respecto al acuerdo intraobservador, evaluado en un total de 10 pacientes (60 imágenes revisadas), el CCI de acuerdo y de consistencia fue de 0,982 (IC 95% 0,931-0,995), (IC 95% 0,928-0,996) respectivamente.

### **5.2.11 Evolución durante el ingreso**

Nueve de los pacientes de la muestra fueron diagnosticados de displasia broncopulmonar (DBP) (14% de la muestra), todas ellas formas leves o moderadas. 6 de los 9 pacientes con DBP tenían  $\geq 15$  puntos en la primera ecografía pulmonar y habían recibido surfactante al ingreso y 3 de ellos, sin embargo, tenían la puntuación mínima en el *score* ecográfico (6-7 puntos) y no habían recibido surfactante. Sólo 2 pacientes continuaban precisando oxigenoterapia al alta. En el 89% de la muestra (56 pacientes) la ecografía trasfontanelar previa al alta fue informada como normal o con hemorragia grado I. Durante el periodo de seguimiento hubo 1 fallecimiento (a los 16 días de vida en relación con sepsis por *Klebsiella oxytoca*). Ninguno de los pacientes precisó tratamiento quirúrgico de enterocolitis necrotizante ni *ductus* arterioso persistente, aunque 5 precisaron tratamiento médico de este último con ibuprofeno intravenoso y hubo 5 casos de enterocolitis necrotizante que respondieron al tratamiento médico. El *score* ecográfico en estos pacientes con complicaciones relacionadas con la prematuridad durante el ingreso, fue variable, aunque una mayoría de ellos (6 de 10) presentaron puntuaciones por encima de 14.

En la Tabla 28 se resume el OR de la ecografía al ingreso respecto a distintos resultados a lo largo del ingreso como son: precisar soporte respiratorio durante más de 3 días, diagnóstico final de displasia broncopulmonar y resultado patológico en la ecografía trasfontanelar al alta (entendiendo como patológico el presentar hemorragia intraventricular al menos grado II).

**Tabla 28: Resumen del riesgo relativo que supone el aumento en la puntuación ecográfica al ingreso respecto a complicaciones a medio-largo plazo (> 12 puntos)**

	OR	P valor	Límite inf IC 95	Límite sup IC 95	N
<b>Soporte respiratorio &gt; 3 días</b>	1,234	0,006	1,061	1,434	64
<b>DBP</b>	1,249	0,012	1,050	1,485	64
<b>HIV ≥ grado II</b>	1,229	0,032	1,018	1,484	63

*OR: Odds ratio, inf: inferior, sup: superior, N: tamaño muestral, DBP: displasia broncopulmonar, HIV: hemorragia intraventricular*

### **5.3 Análisis por subgrupos. Pretérminos $\leq 30$ semanas de edad gestacional**

Dado que son los prematuros más pequeños los que precisan con más frecuencia surfactante, realizamos un análisis del subgrupo de  $\leq 30$  semanas de EG para analizar si la relación entre la ecografía pulmonar y la necesidad de surfactante se mantenía sin cambios o se modificaba.

Se analizaron un total de 19 casos, con una EG mediana de 28 semanas (p25: 26, p75: 29). De ellos, 9 precisaron surfactante y 4 ventilación mecánica. En la Tabla 29 se encuentran las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de este grupo.

**Tabla 29: Características generales y perinatales de los pacientes  $\leq 30$  semanas de la muestra**

<b>EG semanas mediana (p25-p75)</b>	28 (26-29)
<b>Gestaciones únicas % (n/N)</b>	78,9 (15/19)
<b>PRN gramos media (DE)</b>	1166 (296)
<b>PRN &lt; p10 % (n/N)</b>	5,3 (1/19)
<b>Sexo mujer % (n/N)</b>	47,4 (9/19)
<b>Maduración pulmonar</b>	
<b>-Completa % (n/N)</b>	68,4 (13/19)
<b>-Parcial % (n/N)</b>	26,3 (5/19)
<b>Oligoamnios % (n/N)</b>	10,5 (2/19)
<b>Corioamnionitis % (n/N)</b>	26,3 (5/19)
<b>Bolsa rota (horas) mediana (p25-p75)</b>	0 (0-1,6)
<b>Parto por cesárea % (n/N)</b>	73,7 (14/19)
<b>pH arteria umbilical media (DE)</b>	7,28 (0,09)
<b>Apgar 1 minuto mediana (p25-p75)</b>	7 (6-8)
<b>Apgar 5 minutos mediana (p25-p75)</b>	8 (8-9)
<b>Índice de CRIB mediana (p25-p75)</b>	3,5 (1-4)

EG: edad gestacional, PRN: Peso al nacimiento, g: gramos, p10: percentil 10, DE: desviación estándar

### 5.3.1 Características de la dificultad respiratoria

El 100% de estos pacientes precisaban soporte respiratorio con CPAPn. La FiO<sub>2</sub> mediana de la muestra en el momento de realización de la ecografía pulmonar fue del 25% (p25: 21-p75: 40) y el índice S/F era de 346 puntos (p25: 234-p75: 458).

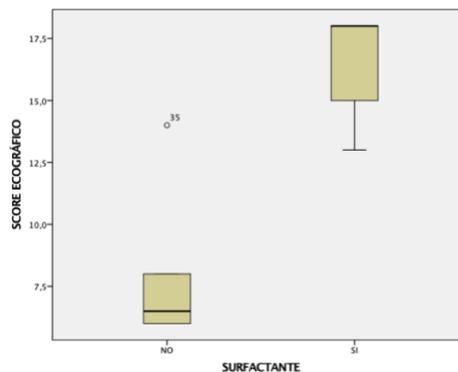
La mediana global del *score* ecográfico en el subgrupo en la primera ecografía fue de 13 puntos (p25:6, p75:18) y en la segunda ecografía (tras la 1<sup>a</sup> dosis de surfactante), de 16 puntos (p25:14, p75:18). 4 pacientes recibieron 2 dosis de surfactante.

La primera dosis de surfactante se administró, de mediana, a las 3 horas de vida (p25: 1,5-p75:9), con una FiO<sub>2</sub> máxima del 45% (p25: 40-p75: 57).

### 5.3.2 Ecografía pulmonar y necesidad de tratamiento con surfactante

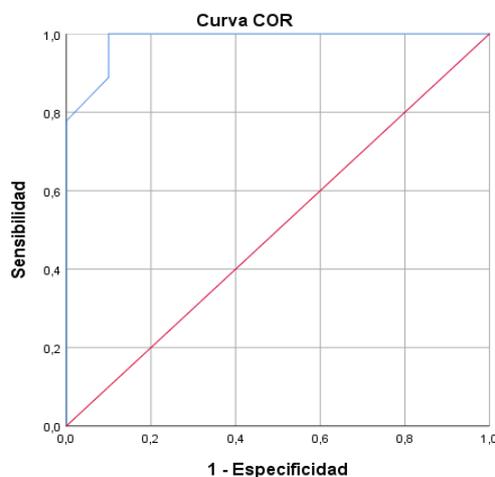
La puntuación ecográfica mediana en los pacientes que no recibieron surfactante fue de 7 (p25:6, p75:8) mientras que en los que sí lo recibieron fue de 18 (p25: 15-p75: 18),  $p < 0,0001$ , Figura 39.

**Figura 39: Representación gráfica de la puntuación ecográfica de los pacientes  $\leq 30$  semanas según si recibieron o no surfactante  $p < 0,0001$**



Al analizar la relación entre la puntuación ecográfica precoz y la necesidad final de surfactante en este grupo, encontramos la curva ROC de la Figura 40, con un AUC de 0,98 (IC95% 0,94-1,  $p < 0,0001$ ). El punto del *score* con mejor sensibilidad y especificidad es ligeramente superior al total de la muestra: Una puntuación  $> 12$  tiene una sensibilidad y VPN del 100 % y una especificidad y VPP del 90% para la necesidad de surfactante y/o ventilación mecánica invasiva.

**Figura 40: Curva ROC score ecográfico y surfactante y/o VM en  $\leq 30$  semanas**



La línea diagonal indica la probabilidad  $AUC = 0,5$

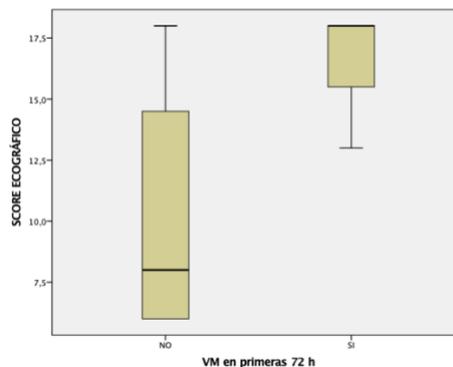
En cuanto a la relación entre el *score* ecográfico y la necesidad de múltiples dosis de surfactante, la mediana ecográfica en el grupo que no precisó dosis múltiples fue de 8 puntos (p25: 6, p75: 14) mientras que en los que sí lo hicieron, fue de 18 puntos (p25:16, p75: 18),  $p=0,009$ .

Se encontró un área bajo la curva de 0,91 (IC95% 0,77-1), siendo el punto con mejor sensibilidad y especificidad una puntuación por encima de 14 en el *score* precoz.

### 5.3.3 Ecografía pulmonar y necesidad de ventilación mecánica

En este grupo, 4 pacientes precisaron ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida. La puntuación ecográfica mediana en los 15 pacientes que no recibieron VM fue de 8 puntos (p25: 6, p75: 15) mientras que en los 4 que sí la precisaron fue de 18 puntos (p25: 15-p75: 18),  $p=0,03$ , Figura 41. El punto con mejor sensibilidad (100%) y especificidad (60%) para la necesidad de VM fue 12 puntos también. El valor del AUC fue de 0,85 (IC95% 0,65-1).

**Figura 41: Representación gráfica de la puntuación ecográfica de los pacientes  $\leq 30$  semanas según si recibieron o no ventilación mecánica,  $p=0,03$**



### 5.3.4 Ecografía pulmonar y necesidad de surfactante y/o ventilación mecánica

Todos los pacientes que precisaron intubación y ventilación mecánica, recibieron a su vez tratamiento con surfactante. La representación mediante curva ROC y el área bajo la curva corresponden a la Figura 40.

El mejor punto de corte en esta curva es 12 puntos, exactamente el mismo que en el global de la muestra, con una sensibilidad del 100%, especificidad del 90%, VPP 90% y VPN 100% para la variable combinada.

### **5.3.5 Evolución durante el ingreso**

El 89,5% de los pacientes de este grupo precisaban soporte respiratorio a las 72 horas de vida y la duración mediana del soporte respiratorio fue de 27 días (p25:9-p75:58). 9 pacientes (47,4 % del subgrupo) tuvieron criterios de DBP, 3 de ellos leve, 5 moderada y en uno no se clasificó la gravedad a las 36 semanas. 4 pacientes precisaron tratamiento médico del DAP y de ECN y 2 pacientes de este grupo precisaban oxígeno en el momento del alta hospitalaria (Uno de ellos se trasladó a otro centro a las 36 semanas de EG y el otro al domicilio a las 38). El 55,6% del grupo tuvo una ecografía transfontanelar normal al alta. No hubo ningún caso de hemorragia intraventricular grado III-IV, siendo el resto de hallazgos: hemorragias periventriculares grado I (4 casos), leucomalacias quísticas (4 casos) y vasculopatía lenticuloestriada (1 caso).



# **DISCUSIÓN**



La gran expansión del uso de la ecografía POCUS se advierte en todas las áreas de la Medicina, y la Neonatología no es una excepción (76,80–82,92,94,173,174).

En este sentido, nuestro trabajo refleja la utilidad de la ecografía pulmonar en la atención al recién nacido prematuro con problemas respiratorios.

### **6.1 Características generales**

El presente estudio consiste en una evaluación ecográfica pulmonar y seguimiento prospectivo de un grupo de prematuros nacidos con dificultad respiratoria para detectar diferencias en el patrón ecográfico precoz que permitan identificar los recién nacidos que, con mayor probabilidad, precisan administración de surfactante y/o soporte respiratorio invasivo en las primeras 72 horas de vida postnatal.

En nuestro Servicio, por el momento, únicamente una pequeña proporción de los médicos tiene formación en su uso y quisimos evaluar su rendimiento en una muestra controlada de pacientes con una situación muy común tras el nacimiento: recién nacidos pretérmino con dificultad respiratoria moderada.

El diseño prospectivo de nuestro estudio y el hecho de que la ecografía sea realizada únicamente por investigadores con experiencia previa en su uso, disminuye la probabilidad de sesgos en los resultados, pero, al mismo tiempo, aumenta el número de pérdidas. Debido a ello, de los 128 pacientes que cumplían los criterios de inclusión establecidos, la mitad (64 pacientes) no pudieron ser incluidos en el estudio por no encontrarse ninguno de los investigadores disponibles para realizar la ecografía en las primeras horas tras el nacimiento de estos pequeños.

El análisis de la evolución respiratoria de los pacientes que no fueron incluidos por no disponibilidad de investigador, nos arroja unos resultados superponibles a la muestra recogida (Anexo 3): De 64 pacientes perdidos, 16 precisaron tratamiento con surfactante y 5 fueron intubados en las primeras 72 horas de vida, resultados similares a la muestra incluida en el estudio, puesto que, de los 64 pacientes incluidos, 16 precisaron surfactante y 5 ventilación mecánica invasiva. Además, la EG, el peso al nacimiento y el sexo,

también son superponibles. Por ello, consideramos que la muestra recogida es representativa, en relación a la evolución de la dificultad respiratoria, del total de prematuros ingresados en nuestro servicio durante el periodo de estudio que cumplían criterios para participar en el mismo.

Respecto a las características de la muestra, se trata de un grupo homogéneo de 64 pacientes pretérmino de entre 26 y 34 semanas de gestación con una situación similar al nacimiento: dificultad respiratoria moderada por el que precisan soporte respiratorio no invasivo (Tablas 14 y 15), siendo, en su mayoría, soporte con CPAP nasal.

Al seleccionar la muestra a incluir en nuestro estudio, excluimos deliberadamente a los prematuros mayores de 34 semanas de gestación, dado que la patología respiratoria en este grupo es más variada, y este hecho podría afectar a la homogeneidad de la muestra (143,161,164). Pese a que no definimos un límite inferior en cuanto a la edad gestacional para ser incluido, el hecho de que los menores de 26 semanas requieran, con más frecuencia, intubación al nacimiento, hizo que no se incluyera ningún paciente por debajo de dicha edad gestacional, siendo este hecho una limitación del estudio.

En el momento de la evaluación ecográfica, la mediana de la puntuación de Silverman fue de 2 puntos, la FiO<sub>2</sub> mediana 21%, el índice S/F de 437 y la gasometría mostró una acidosis mixta leve, reflejando todo ello, un grado leve de dificultad respiratoria en la mayoría de pacientes de la muestra.

Destacar que la mayoría de casos recibieron adecuado cuidado prenatal, incluyendo la administración de corticoides, y estaban estables a nivel hemodinámico y respiratorio al nacimiento; lo que se deduce de las altas puntuaciones de Apgar, el valor de la gasometría de cordón y la ausencia de reanimación cardiopulmonar avanzada (Tabla 15).

Aquellos pacientes que precisaron surfactante o intubación en sala de partos fueron excluidos del estudio, ya que nuestra población objetivo consistía en los pacientes con soporte respiratorio no invasivo. Esto justifica, al menos en parte, la administración relativamente tardía del surfactante (mediana, 4,5 horas) y la edad gestacional mediana (32 semanas), debido a que los pacientes más inmaduros suelen precisar, con mayor

frecuencia, estabilización mediante intubación endotraqueal y surfactante inmediatamente tras el nacimiento. Asimismo, se excluyeron los pacientes que presentaban inestabilidad clínica grave o fallecidos en las primeras horas de vida por la posibilidad de empeoramiento clínico del paciente durante el procedimiento. También aquellos pacientes con malformaciones congénitas (ya que afectaría a la homogeneidad de los resultados) o los trasladados desde otro centro más allá de las 6 horas postnatales, puesto que no permitiría realizar la ecografía precoz en el tiempo ideal.

Respecto a la ecografía pulmonar, el hecho de que los investigadores sean neonatólogos y no radiólogos, es muy relevante en cuanto al concepto de ecografía “*point-of-care*”, herramienta que tiene sentido en manos del clínico responsable del paciente, aportando información que complementa a la historia clínica, exploración física y resto de pruebas complementarias (121,133,175).

La mayor parte de trabajos realizados con ecografía pulmonar transtorácica en los últimos años se basan en imágenes obtenidas mediante sonda lineal de alta frecuencia, de las mismas características que la utilizada durante el periodo de estudio, un cambio respecto a los trabajos en adultos o en los primeros estudios del pulmón neonatal mediante abordaje transabdominal con sondas tipo convex (130,176).

La valoración ecográfica del pulmón neonatal se puede realizar de manera cualitativa (según “patrones”) o semicuantitativa mediante *scores*. En cuanto al *score* ecográfico diseñado para nuestro estudio, debemos señalar que existen distintos *scores* a la hora de evaluar ecográficamente el pulmón neonatal, todos ellos derivados de los empleados desde hace años en adultos (177). El más extendido es el de Brat y cols (161), aunque existen otros, con diferencias entre sí en cuanto al número de áreas evaluadas (entre 4 y 12 habitualmente) y al número de patrones que distinguen (entre 3 y 6 patrones por área) (161,164,171,178). Ver Tabla 32.

Nuestro *score* se basa en los empleados por Brat y cols (161) y Raimondi y cols (164) pero presenta algunas diferencias: Considera, como este último, 3 patrones diferentes en cada área estudiada, pero evaluando 3 áreas en cada pulmón, como Brat y cols (anterosuperior, anteroinferior y lateral). La suma de nuestro *score* oscila entre 6 puntos

(puntuación mínima, pulmón normal, 1 punto por cada área) y 18 (puntuación máxima, edema alveolo-intersticial severo y difuso, 3 puntos por cada área). Esto explica el elevado punto de corte de nuestro *score* respecto a los mencionados (Tabla 30).

**Tabla 30: Comparativa entre nuestro score y los dos empleados para su elaboración**

Autor, año	Nº áreas	Puntuación área	Puntuación total	Sistema puntuación
<b>Raimondi, 2012</b>	4	1-3	Patrón Tipo 1, 2 o 3	<b>1:</b> Líneas B coalescentes o pulmón blanco, <b>2:</b> Prevalencia de líneas B, <b>3:</b> Prevalencia de líneas A.
<b>Brat, 2015</b>	6	0-3	0-18	<b>0:</b> Aireación normal, <b>1:</b> < 3 líneas B, <b>2:</b> ≥3 líneas B (incluyen líneas B coalescentes o pulmón blanco), <b>3:</b> consolidaciones extensas.
<b>Nuestro score</b>	6	1-3	6-18	<b>1:</b> Aireación normal, < 3 líneas B, <b>2:</b> ≥3 líneas B, <b>3:</b> líneas B coalescentes o pulmón blanco (incluyen consolidaciones).

Como se puede observar en la Tabla 30, estos *scores* difieren en cuanto al número de áreas evaluadas y en el número de patrones que diferencian. Ninguno de ellos evalúa los campos posteriores, lo que podría verse como una limitación, dado que no se vería reflejado en el *score* la patología de esta zona, que sí se evalúa en otros grupos (143,171,179,180). Además, aunque todos ellos consideran la consolidación como el grado máximo de pérdida de aireación pulmonar, no todos la consideran como un patrón diferenciado.

Pese a las diferencias en la puntuación y nomenclatura de los patrones, todas estas escalas tienen en cuenta el grado de aireación pulmonar siguiendo los hallazgos ya descritos en el paciente adulto desde los años 80 por el Dr. Lichtenstein (88) (líneas A, líneas B, consolidaciones) y ponen de manifiesto que, a peor aireación (líneas B y consolidaciones), mayor probabilidad de necesidad de ventilación invasiva y de

administración de surfactante. Además, pese a que este tipo de escalas semicuantitativas pueden tener sus limitaciones (181,182), (los hallazgos pueden variar según las características del transductor y los ajustes del ecógrafo, la puntuación global no informa de la distribución de las áreas más afectadas, no se tiene en cuenta el derrame pleural...), la evidencia científica ha demostrado que se correlaciona adecuadamente con marcadores bioquímicos de inflamación (183), criterios de oxigenación (161,162), porcentaje de “agua extravascular” (184) y necesidad de surfactante y/o VM (143,159–164,179), independientemente de la edad, tanto en neonatos, niños como adultos (185).

Respecto a la duración del procedimiento, la mediana fue de 5 minutos. Es un tiempo similar al descrito por otros grupos para realizar una evaluación completa de ambos pulmones (158,161). Este tiempo es muy inferior al que transcurre desde que se solicita una radiografía portátil hasta que se realiza y se dispone de las imágenes (pudiendo ser horas en algunos centros). Además, en el caso concreto del paciente pretérmino, es necesario que las manipulaciones y procedimientos sean recortados en el tiempo, para favorecer su confort. Por tanto, esta rapidez es una característica más a favor de esta herramienta, además de la viabilidad o factibilidad de la realización de la prueba diagnóstica en sí, que se ha analizado en otros trabajos (Lichtenstein lo ponderó en el 99%)(176) y que se pone de manifiesto en nuestro estudio, una unidad con corta experiencia en su uso pero que consigue resultados óptimos, similares a los descritos en unidades con larga trayectoria en el empleo de los ultrasonidos en el pulmón; probablemente, de contar con mayor número de profesionales formados en el uso de esta herramienta, se habría incrementado significativamente el tamaño muestral.

Se ha analizado asimismo la seguridad del procedimiento en el paciente pretérmino en otros trabajos, sin encontrar ningún evento adverso grave relacionado con la exposición a este tipo de ultrasonidos de alta frecuencia (186), comparando con una cohorte previa en la que la técnica de imagen elección era la radiografía de tórax.

La primera ecografía pulmonar fue realizada a las 2,5 horas de edad (mediana). Debido a los cambios fisiopatológicos que ocurren en el pulmón del recién nacido al iniciar las primeras respiraciones, podríamos plantearnos que el tiempo transcurrido tras el nacimiento puede afectar significativamente a los hallazgos ecográficos relativos al

líquido pulmonar. En este sentido, Blank describió en una muestra de 115 recién nacidos mayores de 35 semanas evaluados de manera seriada mediante ecografía pulmonar tras el nacimiento que sólo el 14% de los recién nacidos presentaban datos ecográficos de líquido pulmonar en cantidad significativa a los 10 minutos de vida (126). El 49%, 78% y 100% de estos recién nacidos habían alcanzado una aireación pulmonar completa a las 2, 4 y 24 horas de vida respectivamente. No existen datos similares en los recién nacidos prematuros; sin embargo, este intervalo de 2,5 horas postnatales es similar al que describen otros autores en los estudios previamente realizados similares al nuestro (143,159,161–164,179), ver Tabla 32, y se encuentra dentro del periodo de tiempo recomendado para la toma de decisiones en cuanto a la administración precoz, pero no profiláctica de surfactante endotraqueal (64).

En cuanto a la posición del paciente a la hora de realizar la ecografía, el 87% de los pacientes se encontraban en decúbito supino. Aunque la posición del paciente probablemente no afecte al *score* global, especialmente en el paciente con SDR, se ha descrito que ésta es importante a la hora de la distribución de los patrones en el pulmón neonatal entre las áreas declives y las contrarias, pudiendo las primeras presentar puntuaciones más altas debido al efecto de la gravedad. De hecho, ya se ha descrito la modificación en el patrón ecográfico con los cambios posturales, observándose fundamentalmente en los RN con TT, no en los diagnosticados con SDR ya que, probablemente en estos últimos, la influencia del líquido intersticial es menor que el componente de colapso alveolar en el patrón ecográfico (187). Consideramos que, de existir cierta influencia de la posición, esta sería mínima en nuestra muestra, dado que cerca del 90% de los pacientes se encontraban en decúbito supino a la hora de la evaluación.

## **6.2 Ecografía pulmonar y evolución respiratoria**

### **6.2.1 Patrón ecográfico pulmonar precoz y necesidad de surfactante**

Clasificamos primeramente la muestra en función de la necesidad final de surfactante o no, obteniendo un 25% de pacientes que sí precisaron el tratamiento, en línea con la literatura previa (según datos de la Vermont Oxford Network un 22% de los recién

nacidos en las unidades participantes precisaron tratamiento con surfactante en algún momento del ingreso)(188).

Existen algunas diferencias significativas en cuanto a las características demográficas entre el grupo que recibió y no recibió surfactante, especialmente en cuanto a la EG, el sexo, la maduración pulmonar prenatal y la necesidad de asistencia al nacimiento, así como en la puntuación de Apgar y el CRIB (Tabla 16); siendo todas ellas esperables, dado que suelen ser los pacientes más inmaduros y que no han recibido un ciclo completo de corticoterapia antenatal los que presentan una peor situación respiratoria y son más proclives a precisar este tratamiento. Ya se ha descrito previamente en la literatura el mayor porcentaje de varones que desarrollan SDR y, por tanto, precisan surfactante (189–191). Destacamos que no existen diferencias significativas entre ambos grupos en la edad postnatal al realizar la evaluación ecográfica, importante para que las imágenes obtenidas en ambos grupos sean comparables.

El uso combinado de corticoides prenatales, CPAP precoz y, en casos seleccionados, surfactante endotraqueal, ha cambiado radicalmente la supervivencia y evolución respiratoria de los prematuros (21,49,50,192). El criterio actualmente establecido en las guías europeas de manejo del SDR para la indicación del tratamiento con surfactante en el paciente pretérmino se basa en la máxima fracción inspiratoria de oxígeno que precisa el paciente, indicando dicho tratamiento cuando supera el 30% para mantener la saturación periférica entre 90 y 94% o si el paciente precisa intubación orotraqueal, independientemente de la EG, e idealmente en las primeras 2 horas de vida para disminuir la lesión pulmonar crónica y la mortalidad (64).

No se hace referencia en dichas guías a ningún método invasivo de evaluación de la oxigenación (por ejemplo, la PaO<sub>2</sub>), de ahí que hayamos empleado un método no invasivo para medir la oxigenación de nuestros pacientes, mediante la FiO<sub>2</sub>, la SpO<sub>2</sub> y el índice S/F, ya empleado previamente en la población de pacientes pretérmino y asimilable, con ciertas diferencias, al índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, con la ventaja de aportar información de forma continua y no invasiva (32,193).

Sin embargo, este criterio puede ser subjetivo ya que las cifras de SpO<sub>2</sub> objetivo son variables entre 90 y 94% y puede influir el equipo a cargo del paciente. Se ha sugerido que es posible que, con este criterio, haya pacientes que reciban tarde el tratamiento y

otros que lo reciban sin necesidad. Las últimas guías europeas de manejo del SDR neonatal del 2019 ya señalan a la ecografía pulmonar como una herramienta útil, en manos expertas, para hacer el diagnóstico diferencial entre el SDR y otras patologías respiratorias y como herramienta que permitiría disminuir el número de radiografías en este grupo de pacientes, aunque aún no establecen qué *score* o punto de corte debe ser empleado (21). Se hace necesario avanzar en la evidencia de la utilidad de la ecografía pulmonar en estos pacientes para que, en el futuro, poseamos otra herramienta más objetiva que, junto al juicio clínico y el resto de pruebas complementarias, nos permita decidir el mejor tratamiento en tiempo y forma para el SDR neonatal.

El surfactante empleado en nuestra Unidad en el momento de realización del estudio era de origen bovino: beractant (100 mg/kg/dosis). Debemos destacar este punto ya que la mayor parte de los trabajos en este tema son realizados empleando poractant alfa, con una farmacología y propiedades bioquímicas diferentes (194)(Tabla 31).

**Tabla 31: Diferencias en la composición entre beractant y poractant alfa. Traducido con permiso de (194)**

	Origen	Método de preparación	FL (mg/ml)	Principal FL	SP-B/SP-C (mg/ml)	Dosis (mg/ml)	Vol (ml/kg)
<b>Beractant (Survanta®)</b>	Bovino	Pulmón triturado enriquecido	25	DPPC (70%)	0,03/0,3	100	4
<b>Poractant alfa (Curosurf®)</b>	Porcino	Pulmón triturado enriquecido	80	DPPC (46%)	0,45/0,9	100 o 200	1,25 o 2,5

*FL: fosfolípido, mg: miligramo, ml: mililitro, DPPC: dipalmitoilfosfatidilcolina, SP-B: proteína B, SP-C: proteína C, kg: kilogramo, Vol: volumen*

En cuanto al método de administración del surfactante endotraqueal, en todas las primeras dosis fue realizado mediante técnica LISA con cánula fina, dado que es la estrategia de primera elección en nuestro Servicio desde el año 2013 en los pacientes que precisan surfactante y soporte respiratorio no invasivo. Nuestro grupo ha publicado ya varios trabajos acerca de su seguridad y buenos resultados a corto y largo plazo (63,195), en línea con las revisiones y metaanálisis que lo sitúan como una de las técnicas de elección

para la administración mínimamente invasiva del mismo debido a la reducción en las tasas de VM, muerte o DBP a las 36 semanas demostradas (21,60,61). No se empleó sedación en ningún caso, ya que esta no forma parte de nuestro protocolo, sin embargo, sí se emplearon medidas no farmacológicas para disminuir el estrés y el dolor del recién nacido durante el procedimiento.

En nuestra muestra, el *score* ecográfico precoz de los pacientes que precisaron surfactante en las primeras 72 horas de vida postnatal fue muy elevado respecto al grupo que finalmente no lo precisó (mediana 16 puntos respecto a 7,  $p < 0,0001$ ), reflejando una peor aireación pulmonar en el primer grupo y una aireación prácticamente normal en el segundo. Estos resultados, van en línea con los ya descritos por otros autores, tanto desde el punto de vista cualitativo (patrones ecográficos típicos de las enfermedades pulmonares neonatales como veremos más adelante) como cuantitativo (con distintos *scores* o escalas; en general a mayor puntuación, mayor grado de colapso alveolar y edema alveolointerstial)(159,161–163).

Aunque, por la naturaleza de nuestro estudio, la valoración ecográfica no influyó en el manejo del paciente en ningún caso, los resultados sugieren que, de haberse empleado el criterio ecográfico, 7 de los 8 pacientes que recibieron la primera dosis de surfactante más allá de las 4 horas de vida, podrían haberlo recibido de forma más precoz, ya que su puntuación ecográfica inicial era ya  $\geq 12$  puntos, y, de hecho, la  $FiO_2$  mediana al recibir la dosis de surfactante fue elevada, del 42%.

Actualmente, ya existen iniciativas en algunas unidades con amplia experiencia en el uso de la ecografía pulmonar en el recién nacido que tienen en cuenta los hallazgos ecográficos dentro del algoritmo para la indicación del tratamiento con surfactante, como es el protocolo ESTHER (*Echo guided Surfactant THERapy*), que compara la administración guiada solo por la oxigenación o bien por oxigenación y/o por criterios ecográficos. Los autores observan que el segundo criterio permitió administrar el surfactante dentro de las primeras 3 horas de vida en un mayor porcentaje de pacientes y con menores necesidades de  $FiO_2$  respecto al periodo previo, sin que se incrementara el número global de prematuros que recibieron el tratamiento y consiguiendo una disminución del tiempo de ventilación mecánica (196); aún es necesario un estudio multicéntrico que evidencie si este nuevo enfoque mejora la evolución a largo plazo de los recién nacidos pretérmino (197).

Al analizar la relación entre el *score* ecográfico pulmonar precoz y la necesidad de surfactante endotraqueal, debemos destacar el elevado valor predictivo negativo de la ecografía en nuestro trabajo (del 97,7% cuando el *score* es inferior a 12 puntos), en línea con otros autores (143,159,163,164). Este hecho es de gran importancia a la hora de plantear la necesidad de soporte respiratorio de un paciente prematuro en sus primeras horas de vida, especialmente en centros donde no se disponga de recursos para el cuidado del recién nacido prematuro crítico.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo del *score* ecográfico precoz en cuanto a la necesidad de surfactante endotraqueal resultaron muy elevados para un *score* de 12 puntos o más (93,8%, 89,6%, 75% y 97,7% respectivamente), por lo que interpretamos que es una herramienta muy útil en cuanto a la detección de la futura necesidad de tratamiento. Asimismo, la curva ROC arroja un valor excelente de AUC (0,97), de forma similar a la obtenida previamente por otros grupos (Ver Tabla 32).

### **6.2.2 Ecografía pulmonar tras el tratamiento con surfactante**

Al analizar los cambios en el patrón ecográfico tras la administración del surfactante en nuestra muestra, no encontramos diferencias significativas, en línea con los resultados de Cattarossi y Copetti (198). La ecografía post surfactante se realizó una mediana de 2 horas tras el tratamiento y, aunque la mayoría de los pacientes que recibieron el tratamiento presentaron una mejoría significativa de la oxigenación (el 75% de los pacientes necesitaban menos oxígeno tras el tratamiento, observándose una disminución en la  $FiO_2$  de al menos un 20%), esta mejoría no se vio representada en un cambio en el patrón ecográfico. Esto puede justificarse debido a que el surfactante mejora el componente alveolar rápidamente pero no modifica ni acelera la eliminación del líquido del espacio intersticial, que contribuye a la imagen de líneas B coalescentes (198). También podría influir el corto lapso de tiempo entre la administración del tratamiento y la evaluación ecográfica, ya que otros autores, como Dilli y cols (199) observan los mayores cambios 24 horas tras el tratamiento.

Dos recientes estudios controlados y aleatorizados evaluaron los cambios ecográficos tras la administración de distintos tipos de surfactantes naturales: Dilli y cols compararon beractant, poractant alfa y calfactant en una muestra de menores de 34 semanas, encontrando una mejoría progresiva en el *score* en todos los grupos a las 6-12 h y 24 horas de la dosis, no encontrando diferencias significativas entre ellos (199). Bozcaya y cols compararon las puntuaciones ecográficas antes y después de la administración del surfactante (2 y 6 horas tras la dosis) de dos grupos de menores de 32 semanas aleatorizados a Poractant alfa o Beractant. Encontraron también disminución progresiva de los *scores* ecográficos, en paralelo a la mejoría de la oxigenación en ambos grupos pero significativamente mayor en el grupo de poractant alfa, de hecho, la puntuación ecográfica mediana en el grupo de beractant a las 2 horas del tratamiento es la misma que la basal (12 puntos), como ocurre en nuestra muestra. Pese a las diferencias en el patrón ecográfico, las tasas de mortalidad, DBP o tiempo con soporte respiratorio en ambos grupos fueron similares en este estudio (200).

Existen otros trabajos que han descrito diferencias sutiles en el patrón ecográfico tras el tratamiento (146,171), pero emplean una graduación más compleja y abordan el tórax de una manera combinada (transtorácica y transabdominal). De hecho, en 8 de nuestros 12 pacientes existe una disminución de la puntuación ecográfica en alguna de las áreas de estudio; es posible que, de haber realizado un seguimiento posterior, estos cambios podrían haber sido más evidentes. Sin embargo, aunque la ecografía no nos muestre de forma inmediata la mejoría en el patrón ecográfico, este hecho no modifica el tratamiento, sino que el punto crítico donde puede modificar nuestra actitud y manejo es en adelantarse al colapso alveolar total y es ahí donde se ven excelentes resultados con esta herramienta (201).

### **6.2.3 Ecografía pulmonar y necesidad de múltiples dosis de surfactante**

Pese a que la decisión de administrar una segunda dosis de surfactante en el SDR del prematuro depende de múltiples factores (edad gestacional, soporte respiratorio, tipo de surfactante empleado...) y hay una amplia variabilidad en su indicación, quisimos analizar este aspecto en nuestra muestra. En cuanto a la necesidad de retratamiento con surfactante, éste fue preciso en el 43,7% de los pacientes que se trataron (7 de 16), estando

esta cifra dentro del rango reportado previamente por otros autores que analizan la evolución de recién nacidos que reciben beractant como tratamiento: Lam 2005: 58%, Najafian 2016: 32,1% (202,203); quizás esto pueda tener relación con la dosis administrada (100 mg/kg/dosis) o bien con sus propiedades bioquímicas (actividad biofísica y proporción y tipo de fosfolípidos), ver Tabla 31.

Obtuvimos una sensibilidad y especificidad del 86 % con un VPP del 43% y un VPN del 98% para la administración de múltiples dosis de surfactante cuando el *score* inicial puntuaba por encima de 14 puntos. El OR fue de 36,8 aunque con un amplio intervalo de confianza debido al escaso número de pacientes (n=7), por lo que sería necesario realizar un estudio con mayor tamaño muestral para poder precisar mejor el valor de *score* en este sentido.

Sin embargo, este resultado es comparable al único reflejado en la revisión sistemática de Razak con resultados en este sentido (De Martino): Este autor describió una sensibilidad del 84% y especificidad del 70% para la necesidad de múltiples dosis en función del *score* ecográfico en las primeras horas de vida. Este estudio fue realizado con poractant alfa (200 mg/kg/dosis) en una muestra de 133 pacientes (160,162).

En 2019, el Dr Perri y cols publicaron un trabajo en el que evaluaron la capacidad predictiva del *score* ecográfico 2 y 12 horas tras la 1ª dosis de surfactante respecto a la necesidad de retratamiento y encontraron que el *score* 2 horas tras la dosis predice la necesidad de retratamiento con una sensibilidad del 94%, especificidad del 60%, VPP 56% y VPN 95% (204). Este trabajo tiene un tamaño muestral mayor y se ha realizado con poractant alfa, lo que puede justificar las diferencias con nuestros hallazgos, aunque nosotros también observamos que el mantener una puntuación por encima de 14 puntos en la 2ª ecografía (realizada tras la primera dosis de surfactante) tiene un VPP del 71,4% y un VPN del 100% para la necesidad de una segunda dosis. Sin embargo, esta capacidad predictiva no se observó al analizar la variable “variación en la puntuación pre-postsurfactante”, es decir, que el cambio en la puntuación ecográfica antes y después de recibir el tratamiento en cada paciente no fue predictiva de la necesidad de una nueva dosis.

De nuevo, destacar el elevado valor predictivo negativo del *score* ecográfico pulmonar: No hubo ningún caso que recibiera 2 dosis de surfactante y tuviera en la ecografía inicial menos de 12 puntos.

#### **6.2.4 Ecografía pulmonar y necesidad de ventilación mecánica invasiva**

Si dividimos la muestra en términos de la necesidad de ventilación mecánica invasiva en los primeros 3 días de vida, y analizamos sus características, observamos diferencias significativas únicamente en cuanto a la EG y el Apgar (ambos menores en el grupo que sí precisó intubación), siendo ambos grupos comparables en el resto de sus características demográficas y clínicas.

El número de pacientes que precisaron ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida en nuestra muestra es muy pequeño (menos de un 8%), en línea con las recomendaciones actuales de manejo mínimamente invasivo mediante el empleo de CPAPn como primera elección en el distrés respiratorio del pretérmino. Estos resultados están muy por debajo de los reflejados en la red Vermont Oxford Network (un 29% de los RN precisan VM tras CPAP precoz, hasta un 64% en los menores de 1000 gramos) (188). Sin embargo, nuestra muestra no es completamente comparable con dichos resultados: al excluir los pacientes intubados en los primeros minutos, este resultado no refleja totalmente el número de RN intubados en las primeras 72 horas de vida durante el periodo de estudio, siendo el porcentaje de pacientes menores de 32 semanas intubados del 28,8% en nuestro Servicio durante este periodo. Además, en nuestra muestra no se han incluido pacientes menores de 26 semanas, que son los que con mayor frecuencia precisan dicho soporte.

Tabla 32: Resumen de los trabajos que analizan el papel de la EP en la dificultad respiratoria del prematuro

Autor año revista título	N	EG media (SD)	Tipo estudio y criterio inclusión	M & M	Operador LUS	Score ecográfico	Objetivo principal	Resultados
<b>Raimondi, Critical care, 2012</b>	154	--	Prospectivo ≥ 34 sem con DR	EP 60-120 min y 12-24-36 horas de vida (hdv).	2 neonatólogos	Clasifican cada pulmón en perfiles: -Tipo 1: pulmón blanco -Tipo 2: Prevalencia líneas B -Tipo 3: Prevalencia líneas A	-Necesidad ingreso en UCIN para soporte respiratorio	-Ningún RN con EP bajo grado precisó ingreso. -Perfil "tipo1": sensibilidad 77,7%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 97% para ingreso en UCIN.
<b>Raimondi, Pediatrics, 2014</b>	54	32,5	Prospectivo < 37 sem con DR y CPAP	EP + Rx tórax tras 2 horas en CPAP.	2 neonatólogos	Clasifican cada pulmón en perfiles: -Tipo 1: pulmón blanco -Tipo 2: Prevalencia líneas B -Tipo 3: Prevalencia líneas A	-Patrón tipo 1 bilateral como predictor de surfactante + VM en las primeras 24 hdv	-Perfil "Tipo 1" sensibilidad 88,9%, especificidad 100%, VPP 100%, y VPN 94,7% para necesidad de surfactante, mayor que la Rx (VPP 46,7% y VPN 71,8%).
<b>Brat, JAMA 2015</b>	130	33 (3)	Prospectivo RN con DR	EP e índices de oxigenación en la 1º hora con CPAP.	Clínicos con 2 meses de entrenamiento previo. Otro neonatólogo revisa las imágenes	Score Brat (0-18), 6 áreas	Correlación EP con índices de oxigenación trasutáneos y administración de surfactante.	- Correlaciona con todos los índices de oxigenación. -AUC 0,93 para EP y surfactante en los < 34 semanas. (0,83 en la población global).
<b>Rodríguez Fanjul, Neonatology 2016</b>	105	36	Prospectivo >32 sem con DR y soporte CPAPn	EP < 2 hdv.	1 único neonatólogo	3 áreas por pulmón. "bajo riesgo" (normal o TTN) y "alto riesgo" (neumotórax, neumonía, SDR y SAM)	Precisan o no VM en las primeras 24 hdv.	-RR de VM en el grupo de "alto riesgo" 17,5. También más duración de VM, FiO <sub>2</sub> mayor, más surfactante. -EP para VM: sensibilidad 95%, especificidad 82,5%, VPN 98,5%, VPP 57%.

Autor año revista título	N	EG media (SD)	Tipo estudio y criterio inclusión	M & M	Operador LUS	Score ecográfico	Objetivo principal	Resultados
De Martino, Pediatrics 2018	133	28 (2)	Prospectivo ≤ 30 sem con DR y soporte CPAPn	EP al ingreso. Comparan con saturación trascutánea e IO	Neonatólogo de guardia	Score Brat (0-18), 6 áreas	Precisan o no surfactante.	-Correlaciona con IO independientemente de EG -AUC global de 0,94 con > 8 puntos. VPP para la 1ª dosis: 92 % -Para la 2ª dosis de surfactante la AUC es de 0,8.
Perri 2018, Pediatric Pulmonology	56	31 (3)	Prospectivo RN con DR y CPAPn	EP 2,5 hdv y Rx tórax 3,1 hdv	2 clínicos (curso teórico-práctico 18 h)	Score Brat (0-18), 6 áreas	-Capacidad predictiva EP y Rx tórax para necesidad de surfactante -Correlación entre ellas y con S/F.	-Ambas predicen, pero el AUC es mayor para EP (0,94) que para Rx tórax (0,80). -EP ≥ 5 puntos: sensibilidad 86%, especificidad 88%, VPn 91%, VPP 83%. -Correlación entre todas las variables
Pang, 2019 European Journal of Radiology	164	29 en grupo con SDR y 35,1 en grupo control (TT)	Prospectivo RN con SDR y comparan con grupo TT	EP en primeras 3 hdv.	Radiólogo	Score Brat. 12 áreas (0-36). Derrame pleural y pulso pulmón = 3. Clasifican los patrones en TT/SDR leve/mod/grave	Predicción de la gravedad del DR neonatal mediante score y nº de consolidaciones.	-Encuentran correlación EP-gravedad SDR -EP para necesidad de VM: sensibilidad 81,3%, 88,8% especificidad, AUC 0,91 (corte 25,5/36). Evaluando sólo las consolidaciones, valores similares.
Gregorio-Hernández 2019, European Journal of Pediatrics	64	32	Prospectivo < 35 sem con DR y CPAPn	EP 2,5 hdv.	3 Neonatólogos con formación previa	Score ecográfico en 6 áreas. Cada área 1-3 puntos. Total: 6-18 puntos	EP como predictor de surfactante o VM	-Diferencias significativas en score entre los que precisan y no precisan surfactante/VM. -AUC 0,97 para surfactante (0,89 para FiO <sub>2</sub> ).

M&M: material y métodos, RN: recién nacido, EG: edad gestacional, DR: distrés respiratorio, EP: ecografía pulmonar, IO: Índice de oxigenación, AUC: Area under curve, hdv: horas de vida, VM: ventilación mecánica, VPP: valor predictivo positivo, VPn: valor predictivo negativo

Aunque la elección del tipo de soporte respiratorio no está estandarizada en las guías de manejo del SDR neonatal y existe una amplia variabilidad en cuanto a manejo a este nivel entre los distintos países (6), nuestros resultados de nuevo indican que, si el patrón ecográfico pulmonar presenta aireación normal (o al menos  $< 12$  puntos de nuestro *score*), la probabilidad de fracaso de la ventilación no invasiva es muy pequeño (VPN 100%). El VPP en este caso es bastante inferior al de la predicción de la necesidad de surfactante (25%). Estos valores predictivos estarían condicionados por la baja prevalencia de ventilación mecánica en la muestra. Según nuestro protocolo de manejo respiratorio, realizamos un rescate con SIPPV nasal en aquellos pacientes que cumplan criterios para intubación pero que mantengan un adecuado esfuerzo respiratorio y estabilidad hemodinámica, permitiendo en algunos casos evitar o, al menos retrasar, la intubación y ventilación mecánica (ver Figura 27, algoritmo de manejo respiratorio).

El momento de intubación de los recién nacidos de nuestra muestra fue muy variable, y en la mayoría de ellos varias horas después de la realización de la ecografía, por lo tanto, probablemente influyeran otros factores además de la mala aireación pulmonar (inmadurez, escaso esfuerzo respiratorio...), aunque consideramos únicamente aquellos que fueron intubados en las primeras 72 horas de vida por similitud con otros trabajos previos (Ver Tabla 32) y para evitar la influencia de otros factores a medio-largo plazo (mayor repercusión de DAP, sepsis tardía...). No se evaluaron los cambios en el patrón pulmonar tras la intubación.

A lo largo de los últimos años, se ha analizado la capacidad predictiva de diversos parámetros para establecer la probabilidad de fracaso de la ventilación no invasiva en el RNPT (Ver Tabla 33), sin embargo, ninguno de ellos, de manera aislada, consigue resultados superiores a los obtenidos en este y otros trabajos para la ecografía pulmonar, Tabla 32 (163,205–212).

Pese al pequeño tamaño de la muestra, también encontramos diferencias muy significativas en el patrón ecográfico precoz entre los pacientes que finalmente precisaron y no precisaron ventilación mecánica, teniendo un *score* ecográfico máximo los del primer grupo desde las primeras horas de vida (18 puntos respecto a 8,  $p < 0,002$ ). Una vez más, el edema alveolointersticial difuso y grave es un marcador de evolución a una forma

grave de DR neonatal. En el momento de realización de la ecografía pulmonar (2-2,5 horas de vida en ambos grupos, sin diferencias significativas), también presentaban diferencias en las necesidades de oxigenoterapia, siendo mayores éstas en el grupo de pacientes que precisaron intubación. De nuevo, el área bajo la curva y, por tanto, la capacidad discriminativa del *score* ecográfico respecto a la necesidad o no de ventilación mecánica, fue elevado, 0,89.

**Tabla 33: Otros parámetros empleados para predecir riesgo de fracaso de la VNI en el RNPT**

Autor, año (ref)	Tipo de estudio	Variable de estudio	Resultados
<b>Boo et al, 2000 (205)</b>	Prospectivo, 97 RN < 37 sem. Tasa fracaso: 38,1%	SDR (clínico-radiológico) moderado-severo	OR 5,9 (2,2-16)
		Sepsis	OR 8,8 (1,5-50,7)
		Neumotórax	OR 6,9 (1,1-41,7)
<b>Morosini and Davie, 2004 (207)</b>	Retrospectivo, 592 ≥ 32 sem. Tasa de fracaso 8%.	FiO <sub>2</sub> ≥ 50%	VPP 60% VPN 100%
<b>Ammari et al, 2005 (210)</b>	Retrospectivo, 261 RN < 1250 g. Tasa fracaso 24%.	EG < 26 sem	VPP < 55%
		PRN ≤ 750 g	
		A-a DO <sub>2</sub> > 180	
<b>Fuchs, 2010 (206)</b>	Retrospectivo, 225 RN < 29 sem. Tasa fracaso 51%	FiO <sub>2</sub> ≥ 30% y otros parámetros de oxigenación	VPP 0,88, VPN 0,68 para FiO <sub>2</sub> . El resto de parámetros, peores valores
<b>De Jaegere, 2012 (211)</b>	182 RNPT < 30 sem. Tasa fracaso: 36%	PRN < 800 g	AUC 0,63
		Sexo masculino	OR 3,7 (1,6-8,2)
		FiO <sub>2</sub> > 25% a la hora y 2 horas de vida	AUC 0,79 y 0,84
<b>Rocha, 2013 (212)</b>	Multicéntrico, Prospectivo, 131 RN < 30 sem. Tasa fracaso: 20,6%	FiO <sub>2</sub> > 30% en paritorio	P < 0,0001
		PEEP 6,4±1,2cm H <sub>2</sub> O	P = 0,004
		FiO <sub>2</sub> >40% en las primeras 4 hdv	P < 0,0001
		Varón + FiO <sub>2</sub> >25% en las primeras 4 hdv	P = 0,006
		Administración de surfactante	P < 0,0001
<b>Tagliaferro, 2015 (209)</b>	Retrospectivo, 235 RN < 1000 g, Tasa fracaso 36%	EG ≤ 26 sem	OR 6,19 (2,79-13,73)
		SDR severo en rx al ingreso	OR 10,80 (3,50-33,3)
<b>Gulczyńska, 2019 (208)</b>	Multicéntrico, Prospectivo, 389 RN < 30 sem. Tasa fracaso: 27,8%	FiO <sub>2</sub> en la 2ª hora de vida (> 29%)	AUC: 0,7
		PRN < 1010 g	AUC: 0,64

RN: recién nacido, RNPT: recién nacido pretérmino, EG: edad gestacional, PRN: peso al nacimiento, Sem: semanas, SDR: síndrome de distrés respiratorio, OR: Odds ratio, FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, A-aDO<sub>2</sub>: gradiente alveoloarterial de oxígeno, AUC: área bajo la curva, PEEP: presión positiva al final de la espiración

### **6.2.5 Ecografía pulmonar y desenlace combinado: necesidad de surfactante y/o ventilación mecánica invasiva.**

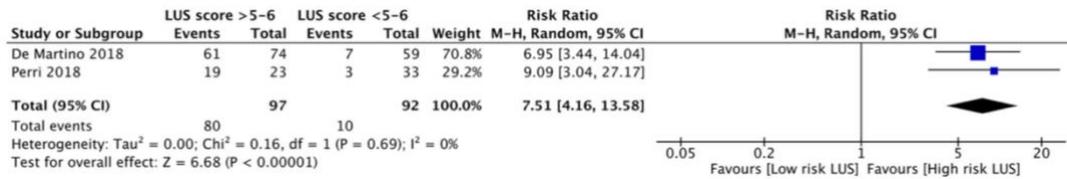
Centrándonos en el objetivo principal del trabajo, los resultados previamente presentados confirman la hipótesis de que la ecografía pulmonar es capaz de predecir precozmente la evolución a nivel respiratorio del paciente pretérmino con dificultad respiratoria inmediata, en línea con los estudios previos de otros grupos así como con la revisión sistemática de Razak y Faden, publicada durante la realización de este proyecto, en la que se reportó una sensibilidad global del 88%, una especificidad del 82% y un OR de 38,58 para la ecografía pulmonar y la necesidad de surfactante y/o ventilación mecánica invasiva en prematuros menores de 34 semanas (Figura 42 y Tabla 34)(160).

Si analizamos el número de pacientes de la muestra que recibieron surfactante y/o VM, este coincide con el número total de pacientes que reciben surfactante, es decir, 16, ya que los 5 pacientes que precisaron ventilación mecánica recibieron, al menos, una dosis de surfactante.

Por ello, el VPN del *score* ecográfico precoz para la variable combinada: “necesidad de surfactante y/o VM” es del 98% cuando la puntuación está por debajo de 12. EL AUC de la curva ROC es excelente, 0,97 para la predicción de dicha variable combinada.

Con estos resultados, con altísima probabilidad, aquellos RN con aireación pulmonar normal o casi normal en las primeras 2-3 horas de vida no precisarán surfactante ni ventilación mecánica invasiva en las primeras 72 horas postnatales. Esta herramienta, por tanto, puede ser clave a la hora de valorar la necesidad de traslado del paciente a otro centro, permitiendo adelantarse al deterioro clínico y mejorando la toma de decisiones (143,164,180). Además, sería de utilidad para el equipo responsable del traslado del paciente a la hora de elegir el centro más adecuado y la asistencia respiratoria a aplicar durante el mismo, e incluso para detectar patología que precise manejo urgente, como pone de manifiesto el trabajo de Jagla, en una cohorte de 50 RN que precisaban traslado a otro centro hospitalario, a quienes se realizó una ecografía pulmonar antes de abandonar el centro de origen, detectándose en el 42% de ellos la necesidad de modificaciones del manejo como recolocar el tubo endotraqueal o drenar un neumotórax a tensión (180).

**Figura 42: Forest plot comparando score ecográfico de Brat superior e inferior a 5-6 puntos para el evento final necesidad de surfactante y/o VM. Extraído con permiso de (160)**



**Tabla 34: Comparación entre nuestros resultados y los estudios incluidos en la revisión sistemática. Objetivo: Necesidad de surfactante / VM**

Título, autor, año	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	OR	+LR	-LR
<b>Razak, 2019,</b> Revisión sistemática y metaanálisis (2 estudios, 189 participantes)	88 (80-93)	82 (74-89)	34,58 (6,18-70,98)	5,17 (2,90-7,44)	0,13 (0,05-0,21)
<b>Gregorio-Hernández:</b> Surfactante	93,8 (71,7- 98,9)	89,6 (77,8- 95,5)	3,17 (1,36-7,35)	9,02 (3,9-20,8)	0,07 (0,01-0,47)
<b>Gregorio-Hernández:</b> VM	100 (56,6-100)	74,6 (62,2-83,9)	--	3,94 (2,54-6,09)	--

IC: Intervalo de confianza, OR: Odds ratio, +LR: positive likelihood ratio, -LR: negative likelihood ratio, VM: Ventilación mecánica

### 6.2.6 Ecografía pulmonar y duración del soporte respiratorio

Respecto al tiempo durante el que se precisó soporte respiratorio (incluyendo ventilación mecánica invasiva, no invasiva o gafas de oxígeno), la mediana de tiempo con soporte respiratorio es muy corto en el global de la muestra (4 días), en relación con una mayoría de pacientes con un curso benigno de la dificultad respiratoria, todos ellos mayores de 26 semanas, clínicamente compatible con una taquipnea transitoria o un SDR leve en muchos de los casos.

Si separamos la muestra de nuevo en función de la necesidad de surfactante o de VM, se observan diferencias significativas en ambos grupos, siendo significativamente mayor el tiempo con soporte respiratorio en aquellos prematuros que precisan cualquiera de los dos tratamientos (Tabla 21). Esta diferencia era esperable, por tratarse los primeros de pacientes con un curso más grave de la enfermedad.

Si comparamos la puntuación ecográfica en el grupo de RN con menor duración del soporte ( $\leq 3$  días) respecto a los que lo precisaron durante más tiempo ( $> 3$  días), también encontramos diferencias significativas (7 vs 11 puntos,  $p=0,01$ ), lo que sugiere que la ecografía pulmonar podría ser útil a la hora de predecir la evolución a medio plazo durante el ingreso hospitalario. Consideramos que sería necesario un número mayor de pacientes para confirmar estos resultados ya que existen escasas referencias al mismo en la literatura y que sería de gran interés no centrarnos sólo en el patrón ecográfico al ingreso, sino a la evolución del mismo en el tiempo, como han hecho otros autores al relacionar la evolución del patrón ecográfico pulmonar con la aparición de DBP, como veremos más adelante.

### 6.2.7 Ecografía pulmonar y oxigenación

Como se indicó previamente, decidimos no incluir ningún parámetro invasivo de medición de la oxigenación en nuestro estudio, dado que la gran mayoría de pacientes no disponen de catéter arterial para toma de muestras y la mayoría de determinaciones analíticas en este grupo en nuestro servicio son de origen venoso o capilar. Además, el uso de dispositivos de medición transcutánea de gases no es habitual en nuestro servicio, por lo que tomamos como referencia para describir la oxigenación de los pacientes, las necesidades de  $FiO_2$  máxima y el índice S/F, siempre manteniendo el objetivo de saturación periférica entre el 90 y el 94%.

Nuestro trabajo compara el *score* ecográfico y la oxigenación (el índice S/F) observando una correlación excelente entre ellos (Figura 37), de forma que, según empeora la oxigenación, aumenta el *score*, dando validez a los resultados obtenidos mediante esta prueba complementaria a la hora de evaluar la situación de aireación pulmonar.

Al comparar las curvas ROC de ambas variables, entendiendo la  $FiO_2$  máxima recibida por el paciente como el “*gold standard*” a la hora de administrar surfactante (ya que es el criterio establecido actualmente para ello (21)), se obtiene para ambas un AUC excelente, aunque ligeramente superior para el *score* ecográfico (la diferencia no alcanza la significación estadística). Estos resultados son similares a los reportados por otros autores a la hora de comparar la ecografía pulmonar con otros parámetros de oxigenación y ventilación como son: el índice de oxigenación, la monitorización continua transcutánea de oxígeno y de  $CO_2$ , su relación con la  $FiO_2$ , el gradiente alveoloarterial de oxígeno (161,162) o el índice S/F (159), ver Tabla 32.

Hay una justificación fisiopatológica detrás de esta evidencia estadística. La superioridad de la ecografía pulmonar en el SDR se justifica por la estrecha relación entre las imágenes ecográficas y la pérdida de aireación pulmonar debido a la disminución de la cantidad de surfactante disponible. Autilio y cols en su trabajo (213) explican que el deterioro de la aireación pulmonar llega antes que el aumento en las necesidades de oxígeno porque este último se debe al colapso alveolar (más tardío). Ellos demuestran correlación entre la actividad de surfactante, la cantidad de cuerpos lamelares en líquido amniótico ( $r= 0,51$ ,  $p 0,006$ ) y el *score* ecográfico ( $r= -0,39$ ,  $p 0,013$ ) en una muestra de RN menores de 37 semanas con y sin SDR.

Gargani (214) evidenció en su modelo animal de SDR (en cerdos) que las líneas B en la ecografía pulmonar aparecían de forma paralela al deterioro de la oxigenación y de la complianza pulmonar pero mucho antes, incluso a los 15 minutos del insulto; resultados que han sido confirmados más recientemente en conejos por los doctores Zong y Liu, con buena correlación del *score* pulmonar (basado en número de líneas B) y la relación pulmón seco/húmedo en el análisis histológico (184).

### **6.2.8 Análisis del patrón ecográfico por áreas según la evolución respiratoria**

Una ventaja de la ecografía respecto a la radiografía simple es que permite evaluar el pulmón en las 3 dimensiones, y no solo en una proyección única, de forma que podemos separar el campo anterior del lateral del posterior y tener una visión más detallada, incluso por cada espacio intercostal. A la hora de analizar en profundidad el patrón global según la imagen obtenida en cada área ecográfica, obtuvimos la Tabla 24.

Pese a que el objetivo de este trabajo no era el de realizar un diagnóstico etiológico de la causa del distrés respiratorio, se observó cierta tendencia en relación con el aspecto ecográfico descrito de las enfermedades respiratorias más frecuentes del neonato (74,136,158,215,216):

Encontramos que una mayoría de los pacientes con una evolución benigna de su cuadro respiratorio (36 de 48) presentaron un patrón ecográfico normal o normal en campos anteriores y de edema leve-moderado en los campos laterales, junto con una línea pleural fina y bien definida. Estos pacientes serían etiquetados como taquipneas transitorias de acuerdo al patrón ecográfico descrito por otros autores (74,151,158). Siete de los pacientes en este grupo presentaron un edema alveolo intersticial moderado y homogéneo. Estos son los pacientes que suponen un reto diagnóstico a la hora de diferenciar entre una TT grave y un SDR leve, aunque la presencia de consolidaciones y la ausencia de áreas con aireación normal se han descrito como típicas del SDR, mientras que la presencia de algún área normal, ausencia de consolidaciones y edema intersticial más o menos intenso con o sin “punto pulmón” es más típica de la TT, por lo que estos datos ecográficos pueden ayudar a seleccionar mejor a los pacientes que se beneficiarán de la terapia y no sobretratar (132,141,154,155).

En el grupo que recibió surfactante, vemos que no hubo ninguna ecografía “normal”, sino que todos los casos presentaron edema moderado-grave en todos los campos pulmonares, de forma bastante homogénea junto con una línea pleural engrosada y mal definida y pequeñas consolidaciones (se clasificarían como SDR clínicamente y además en su mayoría disminuyeron las necesidades de oxígeno tras el tratamiento). No encontramos ninguna consolidación extensa ni derrame pleural en ningún caso.

Hubo 8 pacientes en total en los que no se pudo clasificar estrictamente el patrón encontrado en ninguno de estas categorías, sin embargo, el comportamiento es similar, con una mayoría de pacientes con aireación casi normal en los 5 del grupo “no surfactante” y de edema moderado-severo en los 3 del grupo “surfactante”.

Como se indicó en la introducción (Tabla 5), hoy ya se han descrito los patrones ecográficos típicos de las enfermedades respiratorias más frecuentes en el paciente neonatal, desde la taquipnea transitoria al SDR, pasando por el neumotórax (136,137,140,217), la hemorragia pulmonar (138), la aspiración meconial (132,147,157) o la bronconeumonía (132), aunque estos patrones, como ocurre con las pruebas complementarias como la radiografía de tórax o la analítica de sangre, siempre deben estar vinculados a la historia clínica y la exploración física, ya que ninguno de los patrones es exclusivo de una enfermedad en concreto y además pueden evolucionar, modificándose con el transcurso de la enfermedad, por ejemplo, apareciendo consolidaciones extensas en el SDR a lo largo de las primeras horas o días de vida.

### **6.2.9 Correlación entre pruebas de imagen: radiografía de tórax y ecografía pulmonar**

A día de hoy, la radiografía simple portátil de tórax es el *gold standard* en cuanto a pruebas de imagen en el prematuro con dificultad respiratoria, existiendo patrones clásicos asociados a cada una de las enfermedades respiratorias más frecuentes en estos pacientes (22). Sin embargo, se ha demostrado una importante variabilidad en cuanto a su interpretación y no hay ningún patrón radiológico patognomónico de ninguna entidad clínica (22,144,201).

Vergine evaluó la sensibilidad y especificidad de la radiografía de tórax para el diagnóstico etiológico de la causa de la DR neonatal sin tener en cuenta la historia clínica, obteniendo 91% y 84% respectivamente (141). Se ha descrito que la radiografía compatible con SDR severo en los menores de 1000 gramos en las primeras horas de vida tiene un VPP de fracaso de la ventilación no invasiva del 81%. Sin embargo, la exposición a radiación ionizante no está exenta de riesgos, especialmente en el recién nacido pretérmino de extremo bajo peso al nacimiento, que la recibe en múltiples ocasiones a lo largo del ingreso (144,201,218–220).

Por ello, nos parece muy relevante disponer de una prueba de imagen no invasiva, repetible, realizable a pie de cama del paciente y con buena sensibilidad y especificidad, que, además, permita hacer seguimiento de la enfermedad y adelantarnos a su pronóstico sin los efectos no deseables de la radiación ionizante (219,220).

Por el diseño de nuestro estudio, no se ha modificado el número de radiografías realizadas en este tipo de pacientes durante este periodo, ya que el médico a cargo era ciego para los resultados de la ecografía pulmonar, pero ya hay evidencia de que, implementando la ecografía pulmonar como primera prueba complementaria en el estudio de estos pacientes, hay una reducción significativa del número de radiografías de tórax realizadas, siendo el primer paso analizar la correlación entre ambas pruebas como hemos realizado en nuestra muestra (45,46,186).

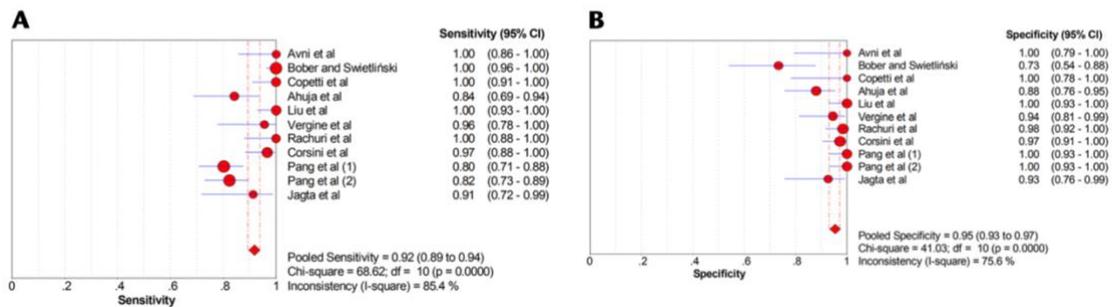
Una dificultad añadida que supone la comparación entre ambas pruebas en nuestra muestra es la heterogeneidad en cuanto a los criterios para realizar la radiografía o no y el momento de realización de la misma. Por ello, hemos comparado los resultados únicamente de los pacientes en los que transcurrieron menos de dos horas entre ambas pruebas y que recibían tratamiento con surfactante, de forma que los hallazgos radiológicos fueran homogéneos y clasificables por un radiólogo experto en base a un *score* definido (22) aunque, por otra parte, disminuyeron considerablemente el número de radiografías comparables.

Consideramos, además, que la rápida evolución de la enfermedad respiratoria en el paciente pretérmino y la necesidad de tomar decisiones respecto a su tratamiento en pocas horas implican que sólo sean comparables si se realizan prácticamente al mismo tiempo, por este motivo, solo hemos considerado los pares ecografía-radiografía con una distancia temporal máxima de 2 horas.

En los estudios disponibles que comparan ambas pruebas en el neonato con DR, el intervalo entre ellas es muy variable, incluso hasta 24 horas. En una revisión sistemática de estudios comparando ambas pruebas en 2017, dos trabajos las comparaban si se realizaban en un intervalo máximo de 5 horas entre sí y otros cuatro, en un periodo de 24 horas (144).

En esta misma revisión, concluyen que la EP es comparable a la clínica junto a la radiografía de tórax en cuanto a exactitud en el diagnóstico etiológico de la dificultad respiratoria neonatal, basándose en 6 trabajos que comparan ambas herramientas, obteniendo una sensibilidad global del 97% y una especificidad del 91% para la EP respecto al diagnóstico de SDR. Estos resultados han sido refrendados por un metaanálisis publicado en 2020, incluyendo 887 neonatos en 10 estudios desde 1990 a 2019, donde se confirman los excelentes resultados de la ecografía pulmonar en la exactitud diagnóstica del SDR: sensibilidad combinada del 0,92, especificidad del 0,95 y AUC de la curva ROC del 0,9888 (Figura 43) (221). En adultos existen múltiples trabajos que comparan la ecografía pulmonar en cuanto a la exactitud diagnóstica en diversas patologías respecto al TC y la radiografía de tórax, mostrando unos resultados superiores a la radiografía simple y similares al TC (222–224). La elevada radiación recibida durante la realización de un TC y la necesidad de desplazamiento del paciente hace que no existan datos similares en la población de pacientes prematuros.

**Figura 43: Sensibilidad y especificidad de los estudios sobre ecografía pulmonar para el diagnóstico del SDR neonatal incluidos en el metaanálisis. Extraído con permiso de (221)**



Los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la ecografía pulmonar en nuestra muestra respecto al fracaso de la ventilación no invasiva son muy similares a los descritos por otros autores para la radiografía simple de tórax y, además, observamos una correlación positiva entre ambas pruebas de imagen (Spearman 0,653. p 0,021), similar a los resultados de Hiles o Perri (144,159).

En nuestro caso, no pudimos obtener la curva ROC de la radiografía de tórax respecto a la administración de surfactante porque sólo hemos tomado en cuenta los pacientes que recibieron este tratamiento. Todas las radiografías se correlacionaron con ecografías con patrones muy patológicos, de edema alveolointersticial severo y difuso. La única radiografía interpretada de forma ciega como normal (pese a que el paciente recibió tratamiento con surfactante), se correspondió con una ecografía con *score* prácticamente normal (menor de 12 puntos). Estos resultados apoyan la utilidad de la ecografía en estos casos, por correlacionarse con los hallazgos de la radiografía simple, de forma que podría complementarla en el estudio de estos pacientes.

#### **6.2.10 Concordancia inter e intraobservador**

Al contar con varios investigadores realizando las ecografías, quisimos evaluar la concordancia entre ellos, mediante la revisión de las imágenes de forma retrospectiva, aleatoria y ciega por uno de los investigadores, eliminando así el posible sesgo que implicaría ver al paciente y comparando la puntuación global de la ecografía con los otros investigadores. Obtuvimos muy buenos resultados, con un coeficiente de correlación intraclase excelente de 0,951.

También se evaluó la concordancia intraobservador, comparando la valoración ecográfica “*in situ*” respecto a la asignada unos meses después por el mismo investigador y de forma ciega, obteniendo muy buenos resultados, con un CCI de 0,982. Consideramos que estos datos aumentan la validez de nuestros resultados y son comparables con los previamente publicados por otros grupos (161,163,164,166,184) y especialmente con los de Brusa y cols en 2015, quienes realizaron por primera vez un análisis de concordancia en ecografía pulmonar neonatal, entre tres operadores con distinto nivel de experiencia en la técnica y encontraron un índice kappa por encima de 0,9 (225).

En este punto, nos gustaría destacar la corta curva de aprendizaje que se ha descrito ya para esta herramienta, dado que hay autores que incluso con un curso teórico-práctico de 30-60 minutos, consiguen una elevada concordancia interobservador en cuanto al diagnóstico de consolidaciones en la neumonía adquirida en la comunidad en pediatría (Shah 2013,  $\kappa$  Cohen 0,93(123)), la detección de líneas B en adultos (226) o los signos ecográficos básicos en recién nacidos (227).

### **6.2.11 Ecografía pulmonar y relación con displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular**

Globalmente, la evolución de la muestra durante el ingreso hospitalario se podría considerar favorable, debido probablemente a la ausencia de RNPT menores de 26 semanas en la misma, que tiene una EG mediana de 32 semanas y cuenta con algunos prematuros entre 33 y 34 semanas, con escasos casos de necesidad de tratamiento médico de DAP y ECN (5 de 64 pacientes) y una tasa de DBP del 14%, en su mayoría casos leves.

La evolución a lo largo del ingreso y la aparición de complicaciones relacionadas con la prematuridad, depende de un gran número de factores (algunos recogidos y otros no en este trabajo). Además, incluimos una muestra de pequeño tamaño y con una EG mediana elevada. Sin embargo, es interesante reflexionar sobre el hecho de que todos los intervalos de OR entre el *score* ecográfico precoz y las variables analizadas (DBP, HIV) observados en nuestro trabajo alcanzan la significación estadística (Tabla 28).

Es posible que las altas puntuaciones en la ecografía pulmonar precoz nos puedan señalar pacientes con mayor riesgo de complicaciones; obviamente este no era el objetivo del estudio y con estos datos no podemos hacer tal afirmación, pero creemos interesante avanzar en la investigación de si la ecografía precoz podría incluirse en algoritmos que ayudaran a predecir desde el ingreso prematuros con mayor riesgo de complicaciones.

Sería de interés, para ahondar en esta posible relación, especialmente entre la ecografía pulmonar precoz y el desarrollo de DBP, realizar un seguimiento ecográfico en la muestra, dada la escasez de marcadores que predigan precozmente su desarrollo.

Existen múltiples marcadores clínicos, bioquímicos o ecocardiográficos (relacionados con hipertensión pulmonar) que han sido y están siendo estudiados en los prematuros para detectar precozmente aquellos pacientes que, con mayor probabilidad, desarrollarán DBP (228,229). Sin embargo, aún no hay suficiente evidencia para señalar a ninguno de ellos, solo, o en combinación con otras variables clínicas o analíticas como marcador suficientemente específico de DBP.

El papel que podría jugar la ecografía pulmonar en cuanto a la detección precoz de los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar DBP, ha sido analizado en varios trabajos ya, siendo el primero de ellos el del Dr. Avni en 1996 mediante el abordaje transabdominal y la persistencia de la hiperecogenicidad pulmonar retrohepática a los 18 días de vida (230). En 2004, Pieper y cols publicaron datos recogidos durante el año 1997 en su Unidad, empleando el mismo abordaje que Avni en 36 recién nacidos  $\leq 35$  semanas, demostrando que, incluso a los 9 días de vida, la persistencia de la hiperecogenicidad retrohepática/retroesplénica era capaz de diferenciar los RN que desarrollarán DBP a los 28 días (167). Abdelmawla y cols en 2018 analizaron retrospectivamente las imágenes obtenidas semanalmente (abordaje transtorácico) en un grupo de RNPT menores de 30 semanas, encontrando muy buenos resultados para la predicción de DBP (VPP 95%, VPN 88%) cuando se mantienen *scores* ecográficos elevados entre las 2 y 8 semanas postnatales (166).

Más recientemente, la Dra. Alonso-Ojembarrena, en una muestra de RN menores de 32 semanas, ha descrito que, aquellos RN que finalmente desarrollan DBP, mantienen un *score* ecográfico elevado desde el 3º día de vida hasta las 36 semanas de EPM respecto a los que no la desarrollan, que, tras un periodo inicial de incremento en el *score*, normalizan posteriormente su patrón ecográfico, siendo capaz de predecir la evolución a DBP incluso a la semana de vida (Figura 24) (165). Actualmente, formamos parte de un estudio prospectivo multicéntrico a nivel nacional liderado por la Dra. Alonso-Ojembarrena para corroborar estos resultados en una muestra mayor de pacientes.

### **6.3 Análisis por subgrupos: Pretérminos $\leq 30$ semanas de edad gestacional**

Dado que el grupo de recién nacidos con un mayor riesgo de SDR son los menores de 30 semanas de EG, precisando además un manejo respiratorio homogéneo desde el paritorio (CPAPn desde el nacimiento, criterios de administración de surfactante), quisimos realizar un análisis de subgrupos en estos pacientes con el objetivo de evidenciar si el valor predictivo de la ecografía pulmonar se mantenía.

Lógicamente, el tamaño muestral se redujo significativamente (19 casos), sin embargo, una vez más, fue suficiente para encontrar diferencias entre aquellos pacientes que precisaron y no precisaron surfactante o ventilación mecánica invasiva en las primeras 72

horas de vida, ya que la diferencia en la puntuación inicial continuó siendo significativa (7 puntos respecto a 16 según el tratamiento con surfactante,  $p < 0,0001$  y 10 puntos respecto a 17 según la necesidad de ventilación mecánica,  $p = 0,03$ ).

Los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad para todas las variables principales (necesidad de surfactante, ventilación mecánica, surfactante y/o ventilación mecánica y necesidad de múltiples dosis de surfactante) son similares a los del total de la muestra ( $> 12$  las tres primeras y  $> 14$  puntos la última). Además, el área bajo la curva del *score* ecográfico para las variables analizadas (surfactante, ventilación mecánica o ambas), continuó siendo excelente en este subgrupo, en línea con que la muestra incluída fue bastante homogénea en cuanto a la edad gestacional mediana.

Los resultados de nuestro trabajo, aunque con la precaución propia debido al tamaño muestral, indican que la utilidad de la ecografía pulmonar se mantiene en todas las edades gestacionales estudiadas, ya que los resultados en este subgrupo son similares al total de la muestra, con unos valores predictivos óptimos para la variable combinada VM y/o surfactante (90 y 100% respectivamente). Este hecho comprobado, era de esperar ya que la muestra recogida es muy homogénea en su conjunto, al haber excluído a los pacientes prematuros mayores de 34 semanas de gestación en los que los patrones ecográficos y la capacidad predictiva de la ecografía se ha demostrado peor, debido a la heterogeneidad de patologías que pueden presentar, mayor que en el subgrupo de prematuros más inmaduros (160).

#### **6.4 Reflexiones finales, limitaciones y perspectivas futuras**

Para finalizar, quisiera reflexionar sobre algunas limitaciones de la ecografía pulmonar. No debemos olvidar que se trata de una herramienta en manos del clínico; por tanto, es fundamental integrarla en el contexto global del paciente, y no tomar decisiones basándonos únicamente en la información obtenida mediante ecografía (231), ya que en ocasiones, podemos llegar a conclusiones equivocadas. Es necesario, por tanto, adquirir formación y experiencia para no cometer errores de interpretación de las imágenes obtenidas, tanto artefactos como imágenes reales (77). Los resultados presentados en este y otros trabajos relacionados con la patología respiratoria neonatal, nos indican que, aunque no eliminará la necesidad de realizar radiografías de tórax en estos pacientes, al menos disminuirá su número, al permitir un seguimiento estrecho sin efectos adversos.

Existen escasas limitaciones para el uso de la ecografía en el pulmón, como son los apósitos extensos o el enfisema; sin embargo, estos son raros en la población neonatal, donde, además, el pequeño tamaño del tórax y sus características los hacen ideales para su uso (133).

Hasta ahora, otra limitación de esta herramienta era la imposibilidad de detectar el atrapamiento aéreo y la sobredistensión pulmonar (232); sin embargo, técnicas avanzadas como el *speckle tracking* de la pleura o la combinación de los hallazgos ecocardiográficos relacionados con el llenado auricular o la medición de la excursión diafragmática mediante ecografía pueden cambiar este paradigma y abrir nuevas posibilidades en el uso de esta herramienta (233,234).



# **CONCLUSIONES**



1. La ecografía pulmonar precoz en el paciente pretérmino menor de 35 semanas con dificultad respiratoria es una herramienta útil capaz de detectar los pacientes que precisarán surfactante y/o ventilación mecánica en las primeras 72 horas de vida.
2. La ecografía pulmonar precoz (en las 2 primeras horas de vida postnatal) presenta un elevado valor predictivo negativo de necesidad de tratamiento con surfactante y/o necesidad de intubación y ventilación mecánica.
3. El patrón ecográfico pulmonar se correlaciona con el índice saturación periférica/FiO<sub>2</sub> y presenta un área bajo la curva similar a este.
4. En nuestra muestra, la ecografía pulmonar presenta una adecuada correlación con la radiografía de tórax e inter e intraobservador.
5. No encontramos diferencias significativas en el patrón ecográfico previo y posterior a la administración del surfactante.
6. La capacidad predictiva de la necesidad de ventilación mecánica o surfactante se mantiene en el grupo de pacientes  $\leq$  de 30 semanas de edad gestacional.

Basados en nuestros hallazgos, recomendamos implementar la formación en el uso de la ecografía pulmonar por los neonatólogos de las unidades que tratan con este tipo de pacientes e incluirla dentro de los algoritmos habituales de manejo de la dificultad respiratoria del pretérmino.

En palabras del Dr Baston, publicadas en el *Critical Care Medicine* en el artículo: “A CT Scanner in Your Pocket? Lung Ultrasonography Beats Chest Radiography”, en un futuro próximo la pregunta no será si debemos aprender ecografía pulmonar, sino si debemos continuar realizando radiografías de tórax a los pacientes, conociendo su menor sensibilidad y especificidad en múltiples patologías.



**ANEXOS**



**ANEXO 1: Hoja de recogida de datos**

**ECOGRAFÍA PULMONAR Y DISTRÉS RESPIRATORIO DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO**

ANTECEDENTES PERSONALES						
Número paciente			PRN <sub>≤</sub> p10			CRIB 12 h
Fecha y Hora nac			Tipo parto			Horas bolsa rota
EG	Sexo		REA			Oligoamnios
Corticoides prenatal	0	1	2	pH cordón	Corioamnionitis	
PRN			Gemelar			Apgar

DATOS CLÍNICOS ECO PRESURFACTANTE						
Fecha realización			Soporte respiratorio			
Hora			PEEP			
EPM	ddv			nSIPPV		
Horas de vida			FiO <sub>2</sub> máx			
Duración	Posición			Inotrópicos		
PIPP-R			Rx tórax			

DATOS CLÍNICOS ECO POSTSURFACTANTE						
Fecha realización			Soporte respiratorio			
Hora			PEEP			
Duración	Posición			nSIPPV		
Horas de vida			FiO <sub>2</sub> máx			
Horas tras dosis surfactante			Inotrópicos			
PIPP-R			Rx tórax			

1ª DOSIS SURFACTANTE					SI	NO
Horas de vida			FiO <sub>2</sub> máx			
CPAP/nSIPPV			¿PPI?	PIPmáx		
LISA/INSURE						
SOPORTE RESPIRATORIO 72 HORAS DE VIDA						
VAFO	VMC	GIULIA		CPAP	GN	NO
FiO <sub>2</sub> máx	Causa intubación	Hipoxemia		Hipercapnia	Pausas apnea	
		Inestab HD		Distrés	NTx	

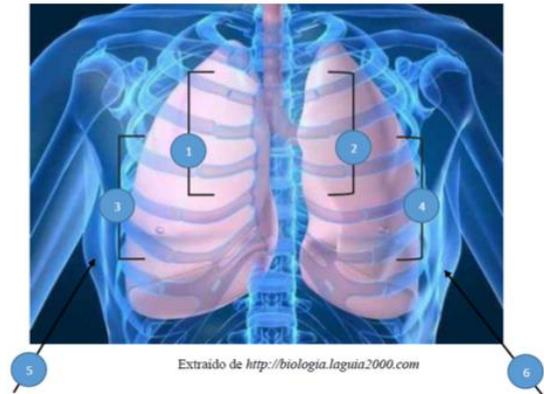
2ª DOSIS SURFACTANTE					SI	NO
Horas de vida			FiO <sub>2</sub> máx			
CPAP/nSIPPV			¿PPI?	PIPmáx		
LISA/INSURE						

MONITORIZACIÓN ECO PRESURFACTANTE						
T <sup>a</sup>	TA	FC	SATpreductal	FR	Silverman	Hb
EAB presurfactante	A / V / Cap		pH	PCO <sub>2</sub>	EB	Láctico

MONITORIZACIÓN ECO POSTSURFACTANTE						
T <sup>a</sup>	TA	FC	SATpreductal	FR	Silverman	Hb
EAB postsurfactante	A/V/Cap		pH	pCO <sub>2</sub>	EB	Láctico

**ÁREAS DE ESTUDIO:**

- 1. Anterosuperior D: entre línea paraesternal y línea axilar anterior derecha hasta mamilas.
- 2. Anterosuperior I: entre línea paraesternal y línea axilar anterior izquierda hasta mamilas.
- 3. Anteroinferior D: entre línea paraesternal y línea axilar anterior derecha bajo mamilas.
- 4 Anteroinferior I: entre línea paraesternal y línea axilar anterior izquierda bajo mamilas.
- 5. Lateral D: Entre la línea axilar anterior y media derecha.
- 6. Lateral I: Entre la línea axilar anterior y media izquierda.



**HALLAZGOS A DEFINIR EN CADA ÁREA DE ESTUDIO:**

- I: PULMÓN NORMAL o PATRÓN-A: líneas “A”. Artefactos horizontales, series de líneas ecogénicas paralelas bajo la línea pleural, equidistantes entre sí. Hasta 3 líneas B por campo.
- II: PATRÓN-B:  $\geq 3$  líneas B por campo (artefactos que se originan en la línea pleural, bien definidos, perpendiculares a las líneas A y que hacen que estas últimas desaparezcan. Se mueven con el pulmón y se asemejan a colas de cometa). Puede asociar engrosamiento pleural.
- III: PULMÓN BLANCO: Líneas B agrupadas que ocupan  $>50\%$  de la superficie de estudio. Pleura engrosada y pequeñas áreas de consolidación subpleural.

ECOGRAFÍA PULMONAR PRESURFACTANTE							
<b>A1</b>	I	II	III	<b>A2</b>	I	II	III
<b>A3</b>	I	II	III	<b>A4</b>	I	II	III
<b>A5</b>	I	II	III	<b>A6</b>	I	II	III

**COMENTARIOS**

ECOGRAFÍA PULMONAR POSTSURFACTANTE							
<b>A1</b>	I	II	III	<b>A2</b>	I	II	III
<b>A3</b>	I	II	III	<b>A4</b>	I	II	III
<b>A5</b>	I	II	III	<b>A6</b>	I	II	III

**COMENTARIOS**

ECOGRAFÍA PULMONAR POST 2º DOSIS SURFACTANTE							
<b>A1</b>	I	II	III	<b>A2</b>	I	II	III
<b>A3</b>	I	II	III	<b>A4</b>	I	II	III
<b>A5</b>	I	II	III	<b>A6</b>	I	II	III

**COMENTARIOS**

**ANEXO 2: Hoja de información y consentimiento informado para los padres o representantes legales**

Título del Estudio: **ECOGRAFÍA PULMONAR Y DISTRÉS RESPIRATORIO EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO.**

Apreciados padres:

La evaluación de la dificultad respiratoria en los pacientes prematuros supone un manejo complejo, precisando de la realización de distintas pruebas complementarias como son las radiografías de tórax y las analíticas de sangre.

La ecografía pulmonar es un método mínimamente invasivo, y que no implica desplazamiento del paciente ni irradiación del mismo, que hoy puede ayudarnos a conocer mejor cómo funciona la respiración y a entender la enfermedad pulmonar, sin embargo, aún no se ha aclarado por completo su papel en el paciente prematuro. Dadas las ventajas que presenta esta técnica, creemos interesante profundizar en su estudio.

**Objetivo del estudio:** Al participar en el estudio de investigación que le proponemos queremos recoger determinados datos de la monitorización y de la historia clínica de su hijo/a durante la atención en nuestro servicio para valorar la respiración de los recién nacidos mediante el empleo de la ecografía pulmonar, además de las técnicas habituales para este fin.

**Procedimiento:** Si usted autoriza la inclusión en el estudio, realizaremos dos cosas:

1. Recogeremos datos de la historia clínica del bebé.
2. **Realizaremos una ecografía** pulmonar antes y después de administrar surfactante endotraqueal en el caso de que lo necesite, (y registraremos los datos obtenidos de estas).

Su inclusión en el estudio conlleva su autorización para poder recoger y analizar los datos que obtendremos de los registros habituales durante su hospitalización y de su historia clínica. Se realizarán evaluaciones clínicas y ecográficas seriadas para valorar los cambios en el patrón ecográfico pulmonar. **La toma de decisiones acerca de su hijo no se verá influida por estar incluido en el estudio. La realización de la ecografía no supone irradiación para su hijo.**

**Riesgos:** Son los potencialmente derivados de la manipulación del paciente por cualquier otro motivo: desaturación, bradicardia, extubación accidental; por este motivo siempre se realizará de acuerdo con el protocolo de manipulación en nuestra Unidad y con un

segundo operador evaluando los signos de disconfort, que, en caso de aparecer, serán indicación de finalizar el procedimiento.

**Beneficios:** No se espera obtener ningún beneficio para su hijo.

**Obligación:** No es obligatorio, en modo alguno, que su hijo/a participe en este estudio, y aunque usted decida incluirlo en él, el niño/a podrá ser retirado en cualquier momento, si usted o el médico responsable del estudio lo consideran conveniente.

**Compensación:** No existe ninguna compensación asociada a la participación en este estudio, ni para el niño, su familia ni el personal sanitario que participa en el estudio.

**Confidencialidad:** No se revelará la identidad de su hijo en ninguna publicación de los datos según La Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD). Sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad, de manera que será imposible asociarle a usted con los resultados del estudio. Solamente el investigador principal del estudio tendrá acceso a sus datos personales. Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio, siendo sustituidos por un código. El código que figure en el documento será guardado por el investigador principal, para evitar que terceras personas tengan acceso a los datos. Sus datos no serán accesibles para otras personas que participen en la investigación. Se respetará así mismo la ley de autonomía del paciente Ley 41/2002, de 14 de noviembre y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Podrá revocar el consentimiento en cualquier momento haciendo uso de los derechos ARCO (Acceso, Rectificación, cancelación y oposición) para lo cual podrá ponerse en contacto con el IP (Rebeca Gregorio, correo electrónico rebecagh@gmail.com).

**Aceptación del padre, de la madre o representante legal:**

Acepto voluntariamente que mi hijo participe en este estudio. Podré retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento, sin que esto suponga ningún perjuicio o pérdida de beneficios a los que tiene derecho.

Yo, \_\_\_\_\_, autorizo a que mi hijo  
\_\_\_\_\_ participe en el estudio descrito  
anteriormente, y entiendo que mi negativa a su participación o su retirada posterior no  
afectarán a la asistencia que se le preste.

**Padre/Madre/Tutor**

Nombre \_\_\_\_\_

DNI \_\_\_\_\_

Firma

Fecha \_\_\_\_\_

**Investigador**

Nombre \_\_\_\_\_

DNI \_\_\_\_\_

Firma

Fecha \_\_\_\_\_

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.**

Yo, \_\_\_\_\_, en calidad  
de \_\_\_\_\_ (padre/madre/tutor) de  
\_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de  
participación de mi hijo en el estudio arriba firmado.

DNI \_\_\_\_\_

Firma

Fecha \_\_\_\_\_

**ANEXO 3: Comparativa de la muestra con los pacientes que cumplían criterios de inclusión y no fueron incluidos en el estudio**

	<b>NO INCLUIDOS</b>	<b>INCLUIDOS</b>
<b>Nº pacientes (N)</b>	64	64
<b>EG mediana (p25- p75)</b>	32 (30-34)	32 (29-32)
<b>PRN media (DS)</b>	1632 (611)	1568 (410)
<b>Sexo mujer, n (%)</b>	29 (45,3)	30 (46,9)
<b>Nº pacientes tratados con surfactante en primeras 72 hdv % (n/N)</b>	25 (16/64)	25 (16/64)
<b>Nº pacientes intubados en primeras 72 hdv % (n/N)</b>	7,8 (5/64)	7,8 (5/64)

*Hdv: horas de vida*

**ANEXO 4: Comunicaciones orales expuestas y artículo científico publicado con resultados parciales**

- Lung ultrasound as prognostic tool in respiratory distress syndrome at birth in preterm infants less than 35 weeks. *1<sup>st</sup> Launch Congress- Lung ultrasound in neonates and children. Paris, France.* Póster con defensa oral. 1º autor. Marzo 2019.

- Ecografía pulmonar y distrés respiratorio en el recién nacido prematuro menor de 35 semanas. *XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal, Madrid, España.* Comunicación oral con opción a miembro numerario. 1º autor. Octubre 2019.

- Lung ultrasound in preterm infants with respiratory distress: experience in a neonatal intensive care unit. Gregorio-Hernández R., Arriaga-Redondo M., Pérez-Pérez A., Ramos-Navarro C., Sánchez-Luna M. *European Journal of Pediatrics* (2020) 179 (1), 81-89. DOI: 10.1007/s00431-019-03470-0.



# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(SUPPL. 1).
2. Kinney, M.V., Howson C., McDougall, L., & Lawn JE. Nacidos Demasiado Pronto. Grupo Redactor del Resumen Ejecutivo. Save the Children, Organización Mundial de la Salud; 2012.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016 Dec;388(10063):3027–35.
4. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016 Oct 1;177:144-152.e6.
5. Figueras Aloy J., García-Muñoz Rodrigo, F., Guzmán Cabañas, J., Díaz-González, C., Ares Segura, S. OM et al. Análisis de resultados de los datos de morbimortalidad 2017 SEN1500. Sociedad Española de Neonatología. 2018.
6. Helenius K, Sjörs G, Shah PS, Modi N, Reichman B, Morisaki N, et al. Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20171264.
7. Patel RM, Kandeler S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and Timing of Death in Extremely Premature Infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):331–40.
8. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2016 Feb;33(3):318–28.
9. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications. *An Pediatr*. 2013 Oct 1;79(4):262.e1-262.e6.
10. Registro GEIDIS (Grupo Español de Investigación en Displasia Broncopulmonar).
11. Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2018 Nov 1;42(7):478–84.

12. Mangham LJ, Petrou S, Doyle LW, Draper ES, Marlow N. The cost of preterm birth throughout childhood in England and Wales. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):e312-27.
13. Johnston KM, Gooch K, Korol E, Vo P, Eyawo O, Bradt P, et al. The economic burden of prematurity in Canada. *BMC Pediatr*. 2014 Apr 5;14(1).
14. Frey HA, Klebanoff MA. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine The epidemiology , etiology , and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68–73.
15. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev*. 2014 Oct 1;35(10):417–29.
16. Martin R. Overview of neonatal respiratory distress: Disorders of transition-UpToDate [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/bvscsm.a17.csinet.es/contents/overview-of-neonatal-respiratory-distress-disorders-of-transition/print?search=neonat...1/17OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com>
17. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Apr 1;62(2):453–69.
18. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: Implications for the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Annu Rev Physiol*. 2004 Nov 2;67(1):623–61.
19. Pérez-Rodríguez J, Elorza D. Dificultad respiratoria en el recién nacido. *An Pediatr Contin*. 2003;1(2):57–66.
20. Martin, Richard MD; García-Prat, Joseph A MD; Kim MSM. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Jun 25]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn/print?search=respiratory distress syndrome in neonate&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn/print?search=respiratory%20distress%20syndrome%20in%20neonate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default)

21. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019 Apr 11;115(4):432–51.
22. Arthur R. The neonatal chest X-ray. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2(4):311–23.
23. Transient tachypnea of the newborn - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 11]. Available from: [https://www-uptodate-com.bvcscm.a17.csinet.es/contents/transient-tachypnea-of-the-newborn?search=neonatal respiratory distress&topicRef=4964&source=see\\_link](https://www.uptodate-com.bvcscm.a17.csinet.es/contents/transient-tachypnea-of-the-newborn?search=neonatal%20respiratory%20distress&topicRef=4964&source=see_link)
24. Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, Celiny P, Garcia R, Cl A, et al. Surfactant Deficiency in Transient Tachypnea of the Newborn. *J Pediatr*. 2011;159:750–4.
25. Hedstrom AB, Gove NE, Dennis, Mayock E, Maneesh Batra. Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO<sub>2</sub> and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. *J Perinatol*. 2018;38:505–11.
26. Silverman WA, Andersen DH. Controlled clinical trial of effects of alevairsteril mist on premature infants. *J Am Med Assoc*. 1955 Mar 26;157(13):1093.
27. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet (London, England)*. 1993 Jul 24;342(8865):193–8.
28. Bühner C, Metze B, Obladen M. CRIB, CRIB-II, birth weight or gestational age to assess mortality risk in very low birth weight infants? *Acta Paediatr*. 2008 Jul;97(7):899–903.
29. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet (London, England)*. 2003 May 24;361(9371):1789–91.
30. Ezz-Eldin ZM, Hamid TAA, Youssef MRL, Nabil HE-D. Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *J Clin Diagn Res*. 2015 Jun;9(6):SC08-11.
31. Park JH, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192232.

32. Khemani RG, Patel NR, Bart RD, Newth CJL. Comparison of the Pulse Oximetric Saturation/Fraction of Inspired Oxygen Ratio and the Pa o<sub>2</sub> /Fraction of Inspired Oxygen Ratio in Children. *Chest*. 2009 Mar;135(3):662–8.
33. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the Reference Range for Oxygen Saturation for Infants After Birth. *Pediatrics*. 2010 Jun 1;125(6):e1340–7.
34. Reiterer F, Sivieri E, Abbasi S. Evaluation of bedside pulmonary function in the neonate: From the past to the future. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Oct;50(10):1039–50.
35. Hochwald O, Borenstein-Levin L, Dinur G, Jubran H, Ben-David S, Kugelman A. Continuous Noninvasive Carbon Dioxide Monitoring in Neonates: From Theory to Standard of Care. *Pediatrics*. 2019 Jul 1;144(1):e20183640.
36. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, Ramenghi LA, Calevo MG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 13;(2).
37. Chung HU, Kim BH, Lee JY, Lee J, Xie Z, Ibler EM, et al. Binodal, wireless epidermal electronic systems with in-sensor analytics for neonatal intensive care. *Science* (80- ). 2019;363(6430):eaau0780.
38. Schmölzer GM, Morley CJ, Davis PG. Respiratory function monitoring to reduce mortality and morbidity in newborn infants receiving resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD008437.
39. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2007 Jul 6;25(4):1047–73.
40. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer? A systematic review. *Radiat Environ Biophys*. 2008 Jul;47(3):301–12.
41. Armpilia CI, Fife IAJ, Croasdale PL. Radiation dose quantities and risk in neonates in a special care baby unit. *Br J Radiol*. 2002 Jul 28;75(895):590–5.
42. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology: The impact of new epidemiological data. *Br J Radiol*. 2012 Dec;85(1020).

43. Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation U. UNSCEAR 2013 Report Volume II Scientific Annex B: Effects of radiation exposure of children.
44. Iyer NP, Baumann A, Rzeszotarski MS, Ferguson RD, Mhanna MJ. Radiation exposure in extremely low birth weight infants during their neonatal intensive care unit stay. *World J Pediatr.* 2013 May 16;9(2):175–8.
45. Escourrou G, De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2016 May 1;105(5):e237–9.
46. Federici M, Federici PV, Feleppa F, Gizzi C, Agostino R, Bellelli A, et al. Pulmonary ultrasonography in the follow-up of respiratory distress syndrome on preterm newborns. Reduction of X-ray exposure. *J Ultrasound.* 2011 Jun;14(2):78–83.
47. Zeballos Sarrato G, Salguero García E, Aguayo Maldonado J, Gómez Robles C, Thió Lluch M, Iriondo Sanz M. Adaptación de las recomendaciones internacionales en estabilización y reanimación neonatal 2015. *An Pediatría.* 2017 Jan 1;86(1):51.e1-51.e9.
48. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111(2):107–25.
49. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 14;(6):CD001243.
50. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 4;2015(7):CD002271.
51. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1142–51.
52. Beltempo M, Isayama T, Vento M, Lui K, Kusuda S, Lehtonen L, et al. Respiratory Management of Extremely Preterm Infants: An International Survey. *Neonatology.* 2018;114(1):28–36.

53. Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Mar 1;99(2):F158-65.
54. Vento M, Bohlin K, Herting E, Roehr CC, Dargaville PA. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology.* 2019;116(3):211-26.
55. Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: From biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2014;1838(6):1568-85.
56. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: Past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017 Jan 1;81(1-2):240-8.
57. Polin RA, Carlo WA, Papile LA, Tan R, Kumar P, Benitz W, et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* 2014 Jan;133(1):156-63.
58. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 24;(8):CD000144.
59. 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. *J Perinatol.* 2020;10.1038/s41372-020-0603-7.
60. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of non invasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016 Aug 9;316(6):611-24.
61. 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 Jan;102(1):F17-23.
62. Lau CSM, Chamberlain RS, Sun S. Less Invasive Surfactant Administration Reduces the Need for Mechanical Ventilation in Preterm Infants. *Glob Pediatr Heal.* 2017 Jan 24;4:2333794X1769668.

63. Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S, González-Pacheco N. Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study. *Clin (Sao Paulo)*. 2016 Apr 4;71(3):128–34.
64. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD001456.
65. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. Vol. 314, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2015. p. 1039–51.
66. Day CL, Ryan RM. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatr Res*. 2017 Jan 28;81(1–2):210–3.
67. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. 2018;196(2):129–38.
68. Moore CL, Copel JA. Point-of-Care Ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):749–57.
69. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. *Crit Care Med*. 2007 May;35(Suppl):S131–7.
70. Granados, Miguel Ángel (Instituto Pediátrico del corazón H 12 de O. Principios básicos de ecografía. *Ecocardiografía Pediátrica*. En *Cursos de formación*. Continuum 2016 [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 12]. Available from: <http://continuum.aeped.es>
71. Kossoff G. Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. *World J Surg*. 2000 Feb;24(2):134–42.
72. Vázquez Martínez JL, Coca Pérez A, Fernández Pineda L, Garrido-Lestache Rodríguez-Monte E, Renter Valdovinos L, Villen Villegas T. 2. Bases físicas de los ultrasonidos. In: *Manual de ecografía clínica en emergencias y cuidados críticos en el niño*. 2018. p. 6–17.
73. Díaz-Rodríguez N, Garrido-Chamorro RP, Castellano-Alarcón J. Ecografía: principios físicos, ecógrafos y lenguaje ecográfico. *Semer - Med Fam*. 2007 Aug 1;33(7):362–9.
74. Kurepa D, Zaghloul N, Watkins L, Liu J. Neonatal lung ultrasound exam guidelines. *J Perinatol*. 2018 Jan 16;38(1):11–22.

75. Yates JG, Baylous D. Aeromedical Ultrasound: The Evaluation of Point-of-care Ultrasound During Helicopter Transport. *Air Med J.* 2017;36(3):110–5.
76. Stachura M, Landes M, Aklilu F, Venugopal R, Hunchak C, Berman S, et al. Evaluation of a point-of-care ultrasound scan list in a resource-limited emergency centre in Addis Ababa Ethiopia. *African J Emerg Med.* 2017 Sep;7(3):118.
77. Blanco P, Volpicelli G. Common pitfalls in point-of-care ultrasound: a practical guide for emergency and critical care physicians. *Crit Ultrasound J.* 2016 Dec 26;8(1):15.
78. Doria Reina EY, Velázquez Torres B, Acevedo Gallegos S, Rodríguez Sibaja MJ. Efectos biológicos adversos y seguridad del ultrasonido en el embarazo. Revisión sistemática. *Perinatol y Reprod Humana.* 2018 Sep;32(3):97–111.
79. Buerger AM, Clark KR. Point-of-care ultrasound: A trend in health care. *Radiol Technol.* 2017 Nov 1;89(2):127–38.
80. Singh Y, Tissot C, Fraga M V., Yousef N, Cortes RG, Lopez J, 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). *Crit Care.* 2020 Dec 24;24(1):65.
81. Conlon TW, Nishisaki A, Singh Y, Bhombal S, De Luca D, Kessler DO, et al. Moving beyond the stethoscope: Diagnostic point-of-care ultrasound in pediatric practice. *Pediatrics.* 2019;144(4):e20191402.
82. Bernier-Jean A, Albert M, Shiloh AL, Eisen LA, Williamson D, Beaulieu Y. The Diagnostic and Therapeutic Impact of Point-of-Care Ultrasonography in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2017;32(3):197–203.
83. García De Casasola G, Casado López I, Torres-Macho J. Ecografía clínica en el proceso de toma de decisiones en medicina. *Rev Clínica Española.* 2020;220(1):49–56.
84. Lichtenstein D, Axler O. Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1993 Jun;19(6):353–5.
85. Sekiguchi H. Tools of the Trade: Point-of-Care Ultrasonography as a Stethoscope. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016 Feb 4;37(1):68–87.
86. Slasky BS, Auerbach D, Skolnick ML. Value of portable real-time ultrasound in the ICU. *Crit Care Med.* 1983 Mar;11(3):160–4.

87. Peterson D, Arntfield RT. Critical Care Ultrasonography. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(4):907–26.
88. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care.* 2014 Jan 9;4(1):1.
89. Garcia KM, Harrison MF, Sargsyan AE, Ebert D, Dulchavsky SA. Real-time Ultrasound Assessment of Astronaut Spinal Anatomy and Disorders on the International Space Station. *J Ultrasound Med.* 2018 Apr 1;37(4):987–99.
90. Ángel Nogueras Gimeno M, Cruz Marrón Penón M, Guinda Sevillano Ricardo Espuela Orgaz C, Miguel Angel Nogueras Gimeno C. monográfico: ecografía urológica. *Arch Esp Urol.* 2006;59:4–325.
91. Bornemann P, Jayasekera N, Bergman K, Ramos M, Gerhart J. Point-of-care ultrasound: Coming soon to primary care? *J Fam Pract.* 2018 Feb 1;67(2):70–80.
92. Hassanzadeh Rad A, Badeli H. Point-of-care ultrasonography: Is it time nephrologists were equipped with the 21th century's stethoscope? *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(4):259–62.
93. Bhagra A, Tierney DM, Sekiguchi H, Soni NJ. Point-of-Care Ultrasonography for Primary Care Physicians and General Internists. *Mayo Clin Proc.* 2016 Dec 1;91(12):1811–27.
94. Bortcosh W, Shaahinfar A, Sojar S, Klig JE. New directions in point-of-care ultrasound at the crossroads of paediatric emergency and critical care. *Curr Opin Pediatr.* 2018 Jun 1;30(3):350–8.
95. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J ultrasound Med.* 2020 Mar 20;10.1002/jum.15284.
96. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Critical C, Ultrasound C, Group S. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019 – 2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;(87):6–7.
97. Kimura BJ. Point-of-care cardiac ultrasound techniques in the physical examination: better at the bedside. *Heart.* 2017 Jul 1;103(13):987–94.
98. Galarza L, Wong A, Malbrain MLNG. The state of critical care ultrasound training in Europe: A survey of trainers and a comparison of available accreditation programmes. *Anestezjol Intens Ter.* 2017 Dec 28;49(5):382–6.
99. Expert Round Table on Ultrasound in ICU. International expert statement on

- training standards for critical care ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2011 Jul 26;37(7):1077–83.
100. Ayuela Azcárate JM, Clau-Terré F, Vicho Pereira R, Guerrero de Mier M, Carrillo López A, Ochagavía A, et al. Documento de consenso para la formación en ecografía en Medicina Intensiva. Proceso asistencial, uso de la técnica y adquisición de competencias profesionales. *Med Intensiva.* 2014 Jan;38(1):33–40.
101. Mirza HS, Logsdon G, Pulickal A, Stephens M, Wadhawan R. A National Survey of Neonatologists. *Ultrasound Q.* 2017 Dec;33(4):265–71.
102. Evans N, Gournay V, Cabanas F, Kluckow M, Leone T, Groves A, et al. Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb;16(1):61–8.
103. de Boode WP, Singh Y, Gupta S, Austin T, Bohlin K, Dempsey E, et al. Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). *Pediatr Res.* 2016 Oct 8;80(4):465–71.
104. Roehr CC, te Pas AB, Dold SK, Breindahl M, Blennow M, Rüdiger M, et al. Investigating the European perspective of neonatal point-of-care echocardiography in the neonatal intensive care unit—a pilot study. *Eur J Pediatr.* 2013 Jul 26;172(7):907–11.
105. Corredera A, Rodríguez MJ, Arévalo P, Llorente B, Moro M, Arruza L. Ecocardiografía funcional en cuidados intensivos neonatales: experiencia en una unidad española a lo largo de un año. *An Pediatría.* 2014 Sep;81(3):167–73.
106. Kluckow M, Evans N. Point of care ultrasound in the NICU—training, accreditation and ownership. *Eur J Pediatr.* 2016 Feb 25;175(2):289–90.
107. Singh Y, Gupta S, Groves AM, Gandhi A, Thomson J, Qureshi S, et al. Expert consensus statement ‘Neonatologist-performed Echocardiography (NoPE)’—training and accreditation in UK. *Eur J Pediatr.* 2016 Feb 12;175(2):281–7.
108. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training: Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European

- Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *Eur J Echocardiogr*. 2011 Oct 1;12(10):715–36.
109. Kluckow M. Use of ultrasound in the haemodynamic assessment of the sick neonate. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2014 Jul;99(4):F332–7.
110. Sehgal A, McNamara PJ. Does point-of-care functional echocardiography enhance cardiovascular care in the NICU? *J Perinatol*. 2008 Nov 17;28(11):729–35.
111. Burdjalov V, Srinivasan P, Baumgart S, Spitzer AR. Handheld, Portable Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Nursery: A New, Inexpensive Tool for the Rapid Diagnosis of Common Neonatal Problems. *J Perinatol*. 2002 Sep 13;22(6):478–83.
112. Sharma D, Tabatabaie SA, Farahbakhsh N. Role of ultrasound in confirmation of endotracheal tube in neonates: a review. *J Matern Neonatal Med*. 2019 Apr 18;32(8):1359–67.
113. Michel F, Brevaut-Malaty V, Pasquali R, Thomachot L, Vialet R, Hassid S, et al. Comparison of ultrasound and X-ray in determining the position of umbilical venous catheters. *Resuscitation*. 2012 Jun;83(6):705–9.
114. Engel C, Silva C, Baker K, Goodman TR. Underutilized Ultrasound Applications in the Neonatal Intensive Care Unit. *Ultrasound Q*. 2012 Dec;28(4):299–304.
115. Rath C, Suryawanshi P. Point of Care Neonatal Ultrasound - Head, Lung, Gut and Line Localization. *Indian Pediatr*. 2016 Oct 8;53(10):889–99.
116. Van Druten J, Khashu M, Chan SS, Sharif S, Abdalla H. Abdominal ultrasound should become part of standard care for early diagnosis and management of necrotising enterocolitis: A narrative review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Sep 1;104(5):F551–9.
117. Rehan VK, McCool FD. Diaphragm dimensions of the healthy term infant. *Acta Paediatr*. 2003 Sep;92(9):1062–7.
118. Rehan VK, Laiprasert J, Wallach M, Rubin LP, McCool FD. Diaphragm Dimensions of the Healthy Preterm Infant. *Pediatrics*. 2001 Nov 1;108(5):e91–e91.

119. 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 Apr 13;35(05):448–54.
120. 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 Jan;35(1):167–75.
121. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012;38(4):577–91.
122. Dietrich CF, Mathis G, Blaivas M, Volpicelli G, Seibel A, Atkinson NS, et al. Lung artefacts and their use. *Med Ultrason.* 2016 Dec 5;18(4).
123. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults. Vol. 167, *JAMA Pediatrics.* 2013. p. 119–25.
124. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014 Dec 4;12(1):25.
125. Soldati G, Copetti R, Sher S. Sonographic Interstitial Syndrome. *J Ultrasound Med.* 2017 Jan 11;28(2):163–74.
126. Blank DA, Rogerson SR, Kamlin COF, Fox LM, Lorenz L, Kane SC, et al. Lung ultrasound during the initiation of breathing in healthy term and late preterm infants immediately after birth, a prospective, observational study. *Resuscitation.* 2017 May 1;114:59–65.
127. Moreno-Aguilar G, Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill (LUCI) and the lung point: a sign specific to pneumothorax which cannot be mimicked. *Crit Care.* 2015 Dec 8;19(1):311.
128. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, Gepner A. The lung point: an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2000 Oct;26(10):1434–40.
129. Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol. *Chest.* 2015 Jun 2;147(6):1659–70.
130. Avni EF, Braude P, Pardou A, Matos C. Hyaline membrane disease in the newborn: Diagnosis by ultrasound. *Pediatr Radiol.* 1990 Jan;20(3):143–6.

131. LAUNCH Congress (Lung Ultrasound for Neonates and Children) [Internet]. [cited 2020 Nov 16]. Available from: <https://espnice-online.org/News/Latest-News/1st-LAUNCH-Lung-Ultrasound-for-Neonates-and-Children>
132. Liu J, Copetti R, Sorantin E, Lovrenski J, Rodriguez-Fanjul J, Kurepa D, et al. Protocol and Guidelines for Point-of-Care Lung Ultrasound in Diagnosing Neonatal Pulmonary Diseases Based on International Expert Consensus. *J Vis Exp*. 2019 Mar 6;(145):10.3791/58990.
133. Lichtenstein DA, Mauriat P. Lung Ultrasound in the Critically Ill Neonate. *Curr Pediatr Rev*. 2012 Aug;8(3):217–23.
134. Chen S-W, Fu W, Liu J, Wang Y. Routine application of lung ultrasonography in the neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(2):e5826.
135. Liu J. Clinical Data Are Essential to Validate Lung Ultrasound. *Chest*. 2016;149(6):1575–6.
136. Corsini I, Parri N, Ficial B, Dani C. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Apr 27;(March):ppul.24792.
137. Raimondi F, Rodriguez Fanjul J, Aversa S, Chirico G, Yousef N, De Luca D, et al. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. *J Pediatr*. 2016 Aug 1;175:74-78.e1.
138. Ren X-L, Fu W, Liu J, Liu Y, Xia R-M. Lung ultrasonography to diagnose pulmonary hemorrhage of the newborn. *J Matern Neonatal Med*. 2017 Nov 2;30(21):2601–6.
139. Liu J, Liu F, Liu Y, Wang H-W, Feng Z-C. Lung ultrasonography for the diagnosis of severe neonatal pneumonia. *Chest*. 2014 Aug 1;146(2):383–8.
140. Liu J, Chi J-H, Ren X-L, Li J, Chen Y-J, Lu Z-L, et al. Lung ultrasonography to diagnose pneumothorax of the newborn. *Am J Emerg Med*. 2017 Sep 1;35(9):1298–302.
141. Vergine M, Copetti R, Brusa G, Cattarossi L. Lung Ultrasound Accuracy in Respiratory Distress Syndrome and Transient Tachypnea of the Newborn. *Neonatology*. 2014;106(2):87–93.
142. Copetti R, Cattarossi L. The “double lung point”: an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology*. 2007;91(3):203–9.

143. 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.
144. 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 May 1;25(2):80–91.
145. Bober K, Swietliński J. Diagnostic utility of ultrasonography for respiratory distress syndrome in neonates. *Med Sci Monit*. 2006 Oct;12(10):CR440-6.
146. Oktem A, Yigit S, Oğuz B, Celik T, Haliloğlu M, Yurdakok M. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of respiratory distress syndrome in newborns. *J Matern Neonatal Med*. 2019 Apr 22;1–6.
147. Piastra M, Yousef N, Brat R, Manzoni P, Mokhtari M, De Luca D. Lung ultrasound findings in meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev*. 2014 Sep;90:S41–3.
148. Liu J, Chen S-W, Liu F, Wang Y, Kong X-Y, Li Q-P, et al. BPD, Not BPD, or Iatrogenic BPD. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(23):e133.
149. 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. *J Neonatal Perinatal Med*. 2018 Sep 28;11(3):281–7.
150. Cox EGM, Koster G, Baron A, Kaufmann T, Eck RJ, Veenstra TC, et al. Should the ultrasound probe replace your stethoscope? A SICS-I sub-study comparing lung ultrasound and pulmonary auscultation in the critically ill. *Crit Care*. 2020 Jan 13;24(1).
151. Raimondi F, Yousef N, Rodriguez Fanjul J, De Luca D, Corsini I, Shankar-Aguilera S, et al. A Multicenter Lung Ultrasound Study on Transient Tachypnea of the Neonate. *Neonatology*. 2019;115(3):263–8.
152. 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 J Pediatr*. 2017 Apr 21;84(4):267–70.
153. Liu J, Chen X-X, Li X-W, Chen S-W, Wang Y, Fu W. Lung Ultrasonography to Diagnose Transient Tachypnea of the Newborn. *Chest*. 2016 May 1;149(5):1269–75.

154. Liu J, Wang Y, Fu W, Yang C-S, Huang J-J. Diagnosis of Neonatal Transient Tachypnea and Its Differentiation From Respiratory Distress Syndrome Using Lung Ultrasound. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(27):e197.
155. 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(1):52–9.
156. Liu J, Chen S-W, Liu F, Li Q-P, Kong X-Y, Feng Z-C. The Diagnosis of Neonatal Pulmonary Atelectasis Using Lung Ultrasonography. *Chest*. 2015 Apr 1;147(4):1013–9.
157. Liu J, Cao H-Y, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose meconium aspiration syndrome of the newborn. *J Int Med Res*. 2016 Dec;44(6):1534–42.
158. Corsini I, Parri N, Gozzini E, Coviello C, Leonardi V, Poggi C, et al. Lung Ultrasound for the Differential Diagnosis of Respiratory Distress in Neonates. *Neonatology*. 2019;115(1):77–84.
159. Perri A, Riccardi R, Iannotta R, Di Molfetta D V, Arena R, Vento G, et al. Lung ultrasonography score versus chest X-ray score to predict surfactant administration in newborns with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Sep;53(9):1231–6.
160. 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 Jun 27;105(2):164–71.
161. 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 Pediatr*. 2015 Aug 3;169(8):e151797.
162. 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 Sep;142(3):e20180463.
163. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, Ferrara T, Lama S, Vallone G, et al. Use of Neonatal Chest Ultrasound to Predict Noninvasive Ventilation Failure. *Pediatrics*. 2014 Oct 1;134(4):e1089–94.

164. Raimondi F, Migliaro F, Sodano A, Umbaldo A, Romano A, Vallone G, et al. Can neonatal lung ultrasound monitor fluid clearance and predict the need of respiratory support? *Crit Care*. 2012 Nov 14;16(6):R220.
165. Alonso-Ojembarrena A, Lubián-López SP. Lung ultrasound score as early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Jun 10;54(9):1404–9.
166. Abdelmawla M, Louis D, Narvey M, Elsayed Y. A Lung Ultrasound Severity Score Predicts Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2019;36(13):1357–61.
167. Pieper CH, Smith J, Brand EJ. The value of ultrasound examination of the lungs in predicting bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Radiol*. 2004 Mar 1;34(3):227–31.
168. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013 Apr 20;13:59.
169. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529–34.
170. de Vries LS, Dubowitz LMS, Pennock JM, Bydder GM. Extensive cystic leucomalacia: Correlation of cranial ultrasound, magnetic resonance imaging and clinical findings in sequential studies. *Clin Radiol*. 1989;40(2):158–66.
171. Lovrenski J, Sorantin E, Stojanović S, Doronjski A, Lovrenski A. Evaluation of Surfactant Replacement Therapy Effects-A New Potential Role of Lung Ultrasound. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143:669–75.
172. Fleiss J. *Statistical methods for rates and proportions*. 1st ed. Toronto: New York: Wiley; 1981. 212–36 p.
173. Raimondi F, Cattarossi L, Copetti R. International Perspectives: Point-of-Care Chest Ultrasound in the Neonatal Intensive Care Unit: An Italian Perspective. *Neoreviews*. 2014 Jan 2;15(1):e2–6.
174. Hopkins A, Doniger SJ. Point-of-Care Ultrasound for the Pediatric Hospitalist's Practice. *Hosp Pediatr*. 2019 Sep;9(9):707–18.
175. Lichtenstein D, Van Hooland S, Elbers P, Malbrain MLNG. Ten good reasons to practice ultrasound in critical care. *Anestezjol Intens Ter*. 2014 Nov 28;46(5):323–35.

176. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The Comet-tail Artifact. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Nov;156(5):1640–6.
177. Santos TM, Franci D, Coutinho CMG, Ribeiro DL, Schweller M, Matos-Souza JR, et al. A simplified ultrasound-based edema score to assess lung injury and clinical severity in septic patients. *Am J Emerg Med.* 2013 Dec;31(12):1656–60.
178. Elsayed YN. Lung Ultrasound as a New Technique for Diagnosis of Neonatal Respiratory Diseases. *Neonatal Netw.* 2018 Jul;37(4):224–32.
179. 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 Jul 1;116:186–91.
180. Jagła M, Grudzień A, Starzec K, Tomasik T, Zasada M, Kwinta P. Lung ultrasound in the diagnosis of neonatal respiratory failure prior to patient transport. *J Clin Ultrasound.* 2019 Nov 1;47(9):518–25.
181. Liu J. The Lung Ultrasound Score Cannot Accurately Evaluate the Severity of Neonatal Lung Disease. *J Ultrasound Med.* 2019 Nov 18;39(5):1015–20.
182. Quarato CMI, Venuti M, Sacco M, Sperandeo M. B-lines score: Artifacts as a sign of neonatal specific disease? *Pediatric Pulmonology.* John Wiley and Sons Inc.; 2020.
183. Yousef N, Vigo G, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Semiquantitative Ultrasound Assessment of Lung Aeration Correlates With Lung Tissue Inflammation. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(5):1258–62.
184. Zong H, Guo G, Liu J, Bao L, Yang C. Using lung ultrasound to quantitatively evaluate pulmonary water content. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Jan 9;55(3):729–39.
185. De Luca D. Semiquantitative lung ultrasound scores are accurate and useful in critical care, irrespective of patients' ages: The power of data over opinions [published online ahead of print, 2019 Dec 16]. *J Ultrasound Med.* 2019 Dec 16;10.1002/jum.15195.
186. Jagła M, Krzeczek O, Buczyńska A, Zakrzewska Z, Kwinta P. The safety of pulmonary ultrasonography in the neonatal intensive care unit. *Dev period Med.* 2018 Jan 1;22(1):75–80.

187. Louis D, Belen K, Farooqui M, Idiong N, Amer R, Hussain A, et al. Prone versus Supine Position for Lung Ultrasound in Neonates with Respiratory Distress [published online ahead of print, 2019 Sep 3]. *Am J Perinatol*. 2019 Sep 3;10.1055/s-0039-1695776.
188. Horbar JD, Soll RF, Edwards WH. The vermont Oxford network: A community of practice. *Clin Perinatol*. 2010 Mar;37(1):29-47.
189. Sun H, Xu F, Xiong H, Kang W, Bai Q, Zhang Y, et al. Characteristics of respiratory distress syndrome in infants of different gestational ages. *Lung*. 2013 Aug;191(4):425-33.
190. Shen CL, Zhang Q, Meyer Hudson J, Cole FS, Wambach JA. Genetic factors contribute to risk for neonatal respiratory distress syndrome among moderately preterm, late preterm, and term infants. *J Pediatr*. 2016 May 1;172:69-74.e2.
191. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;30(11):1267-72.
192. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3).
193. Nobile S, Marchionni P, Gidiucci C, Correani A, Palazzi ML, Spagnoli C, et al. Oxygen saturation/FIO<sub>2</sub> ratio at 36 weeks' PMA in 1005 preterm infants: Effect of gestational age and early respiratory disease patterns. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(5):637-43.
194. Tridente A, De Martino L, De Luca D. Porcine vs bovine surfactant therapy for preterm neonates with RDS: systematic review with biological plausibility and pragmatic meta-analysis of respiratory outcomes. *Respir Res*. 2019 Feb 6;20(1):28.
195. Márquez Isidro E, Sánchez Luna M, Ramos-Navarro C. Long-term outcomes of preterm infants treated with less invasive surfactant technique (LISA). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Aug 12;1-6.
196. Raschetti R, Yousef N, Vigo G, Marseglia G, Centorrino R, Ben-Ammar R, et al. Echography-Guided Surfactant Therapy to Improve Timeliness of Surfactant Replacement: A Quality Improvement Project. *J Pediatr*. 2019 May 9;212:137-143.e1.

197. Lodha A, Bhandari V. Use of Lung Ultrasound to Improve Timeliness of Surfactant Replacement in Respiratory Distress Syndrome: Are we Ready? *J Pediatr*. 2019 Sep 1;212:8–10.
198. 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 Sep;38(5):557–63.
199. Dilli D, Çakmakçı E, Akduman H, Oktem A, Aydoğan S, Çitli R, et al. Comparison of three natural surfactants according to lung ultrasonography scores in newborns with respiratory distress syndrome. *J Matern Neonatal Med*. 2019 Jul 24;1–7.
200. Bozkaya D, Dizdar EA, Korkut S, Ceran B, Alkan M, Oğuz ŞS. Evaluation of Different Types of Natural Surfactants by Lung Ultrasound in Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol*. 2019 Nov 26;10.1055/s-0039–1700856.
201. King A, Blank D, Bhatia R, Marzbanrad F, Malhotra A. Tools to assess lung aeration in neonates with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2020 Oct 3;109(4):667–78.
202. Lam BCC, Ng YK, Wong KY. Randomized trial comparing two natural surfactants (Survanta vs. bLES) for treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Jan;39(1):64–9.
203. Najafian B, Karimi-Sari H, Khosravi MH, Nikjoo N, Amin S, Shohrati M. Comparison of efficacy and safety of two available natural surfactants in Iran, Curosurf and Survanta in treatment of neonatal respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *Contemp Clin trials Commun*. 2016 Aug 15;3:55–9.
204. Perri A, Tana M, Riccardi R, Iannotta R, Giordano L, Rubortone SA, et al. Neonatal lung ultrasonography score after surfactant in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Jan 1;55(1):116–21.
205. Boo NY, Zuraidah AL, Lim NL, Zulfiqar MA. Predictors of failure of nasal continuous positive airway pressure in treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Trop Pediatr*. 2000 Jun 1;46(3):172–5.
206. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Sep;96(5).

207. Morosini A, Davies MW. Predicting the need for ventilation in term and near-term neonates. *J Paediatr Child Health*. 2004 Aug;40(8):438–43.
208. 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 Aug 1;116(2):171–8.
209. Tagliaferro T, Bateman D, Ruzal-Shapiro C, Polin RA. Early radiologic evidence of severe respiratory distress syndrome as a predictor of nasal continuous positive airway pressure failure in extremely low birth weight newborns. *J Perinatol*. 2015 Mar 2;35(2):99–103.
210. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):341–7.
211. De Jaegere AP, Van Der Lee JH, Canté C, Van Kaam AH. Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2012 Apr;101(4):374–9.
212. Rocha G, Flôr-De-Lima F, Proença E, Carvalho C, Quintas C, Martins T, et al. Failure of early nasal continuous positive airway pressure in preterm infants of 26 to 30 weeks gestation. *J Perinatol*. 2013 Mar;33(4):297–301.
213. Autilio C, Echaide M, Benachi A, Marfaing-Koka A, Capoluongo ED, Pérez-Gil J, et al. A Noninvasive Surfactant Adsorption Test Predicting the Need for Surfactant Therapy in Preterm Infants Treated with Continuous Positive Airway Pressure. *J Pediatr*. 2017 Mar;182:66-73.e1.
214. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, Bevilacqua G, Recchia FA, Picano E. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. *Crit Care Med*. 2007 Dec 1;35(12):2769–74.
215. Liu J, Lovrenski J, Ye Hlaing A, Kurepa D. Neonatal lung diseases: lung ultrasound or chest x-ray [published online ahead of print, 2019 Jun 20]. *J Matern Neonatal Med*. 2019;1–6.
216. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, Capasso L, De Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications [published online ahead of print, 2018 Jul 20]. *Pediatr Res*. 2018 Jul 20;1-8.

217. Dahmarde H, Parooie F, Salarzaei M. Accuracy of Ultrasound in Diagnosis of Pneumothorax: A Comparison between Neonates and Adults - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2019;2019:5271982.
218. Smans K, Tapiovaara M, Cannie M, Struelens L, Vanhavere F, Smet M, et al. Calculation of organ doses in x-ray examinations of premature babies. *Med Phys*. 2008 Jan 23;35(2):556–68.
219. Olgar T, Onal E, Bor D, Okumus N, Atalay Y, Turkyilmaz C, et al. Radiation exposure to premature infants in a neonatal intensive care unit in Turkey. *Korean J Radiol*. 2008 Oct;9(5):416–9.
220. Cattarossi L, Copetti R, Poskurica B. Radiation exposure early in life can be reduced by lung ultrasound. *Chest*. 2011 Mar;139(3):730–1.
221. Wu J, Wang Y, Zhao A, Wang Z. Lung Ultrasound for the Diagnosis of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Ultrasound Q*. 2020 Jun;36(2):102–10.
222. Long L, Zhao H-T, Zhang Z-Y, Wang G-Y, Zhao H-L. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(3):e5713.
223. Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, Caldito G. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Sep 23;17(5):R208.
224. Tierney DM, Huelster JS, Overgaard JD, Plunkett MB, Boland LL, St. Hill CA, et al. Comparative Performance of Pulmonary Ultrasound, Chest Radiograph, and CT Among Patients With Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med*. 2020 Feb;48(2):151–7.
225. 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 Sep 1;34(9):1549–54.
226. Bedetti G, Gargani L, Corbisiero A, Frassi F, Poggianti E, Mottola G. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006 Aug 31;4.
227. Elsayed Y, Abdelmawla M, Narvey M, Wrogemann J. A model of integrated lung and focused heart ultrasound as a new screening examination in infants at risk of respiratory or hemodynamic compromise. *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2017 Feb 15;6(1):e060131.

228. Alvarez-Fuente M, Moreno L, Lopez-Ortego P, Arruza L, Avila-Alvarez A, Muro M, et al. Exploring clinical, echocardiographic and molecular biomarkers to predict bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One*. 2019 Mar 1;14(3).
229. Thompson A, Bhandari V. Pulmonary biomarkers of bronchopulmonary dysplasia. *Biomark Insights*. 2008;3:361–73.
230. Avni EF, Cassart M, de Maertelaer V, Rypens F, Vermeulen D, Gevenois PA. Sonographic prediction of chronic lung disease in the premature undergoing mechanical ventilation. *Pediatr Radiol*. 1996 Jul;26(7):463–9.
231. Lichtenstein DA. Current Misconceptions in Lung Ultrasound. *Chest*. 2019 Jul;156(1):21–5.
232. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):341–7.
233. Duclos G, Bobbia X, Markarian T, Muller L, Cheyssac C, Castillon S, et al. Speckle tracking quantification of lung sliding for the diagnosis of pneumothorax: a multicentric observational study. *Intensive Care Med*. 2019 Sep 1;45(9):1212–8.
234. Duclos G, Muller L, Leone M, Zieleskiewicz L. A picture's worth a thousand words: speckle tracking for quantification and assessment of lung sliding. *Intensive Care Med*. 2019 Jan 1;45(1):101–2.



